

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE



ANNEE 2009

THESE N° 3141/1

**ALFENTANIL ADMINISTRE EN AIVOC : EVALUATION D'UN NOUVEAU
MODELE**

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 12 octobre 2009

par

Alejandra WACHMAN

Née le 2 octobre 1979 à Mexico

EXAMINATEURS DE LA THESE



Madame le Professeur N. NATHAN-DENIZOT

Monsieur le Professeur P. FEISS

Monsieur le Professeur P. MARQUET

Monsieur le Professeur P. VIROT

Madame le Docteur I. ODIN

Monsieur le Docteur D. VILLATE

Président

Juge

Juge

Juge

Directeur de thèse

Membre invité

DOYEN DE LA FACULTE:

Monsieur le Professeur VALLEIX Denis

ASSESEURS:

Monsieur le Professeur LASKAR Marc
Monsieur le Professeur MOREAU Jean-Jacques
Monsieur le Professeur PREUX Pierre-Marie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:

* C.S = Chef de Service

ACHARD Jean-Michel
ADENIS Jean-Paul (C.S)
ALAIN Sophie
ALDIGIER Jean-Claude (C.S)
ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX Françoise (C.S)
ARNAUD Jean-Paul (C.S)
AUBARD Yves (C.S)
BEAULIEU Pierre
BEDANE Christophe (C.S)
BERTIN Philippe (C.S)
BESSEDE Jean-Pierre (C.S)
BONNAUD François (C.S)
BONNETBLANC Jean-Marie
BORDESSOULE Dominique (C.S)
CHARISSOUX Jean-Louis
CLAVERE Pierre (C.S)
CLEMENT Jean-Pierre (C.S)
COGNE Michel (C.S)
COLOMBEAU Pierre
CORNU Elisabeth
COURATIER Philippe
DANTOINE Thierry
DARDE Marie-Laure (C.S)
DAVIET Jean-Christophe
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (Sur 31/08/2011)
DENIS François (Sur 31/08/2011)
DESCOTTES Bernard (Sur 31/08/2013)
DESSPORT Jean-Claude
DRUET-CABANAC Michel (C.S)
DUMAS Jean-Philippe (C.S)
DUMONT Daniel (Sur 31/08/2012)
ESSIG Marie
FEISS Pierre
FEUILLARD Jean (C.S)
GAINANT Alain (C.S)
GAROUX Roger (C.S)
GASTINNE Hervé (C.S)
GUIGONIS Vincent
JACCARD Arnaud
JAUBERTEAU-MARCHAN Marie-Odile
LABROUSSE François (C.S)
LACROIX Philippe
LASKAR Marc (C.S)
LIENHARDT-ROUSSIE Anne (CS)
MABIT Christian
MAGY Laurent
MARQUET Pierre
MATHONNET Muriel
MAUBON Antoine
MELLONI Boris
MERLE Louis (C.S)
MONTEIL Jacques (C.S)
MOREAU Jean-Jacques (C.S)
MOULIES Dominique (C.S)
MOUNAYER Charbel

PHYSIOLOGIE
OPHTALMOLOGIE
BACTERIOLOGIE, VIROLOGIE
NEPHROLOGIE
MEDECINE INTERNE
CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
ANESTHESIOLOGIE et REANIMATION CHIRURGICALE
DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE
THERAPEUTIQUE
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
PNEUMOLOGIE
DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE
HEMATOLOGIE
CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
RADIOTHERAPIE
PSYCHIATRIE ADULTES
IMMUNOLOGIE
UROLOGIE
CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
NEUROLOGIE
GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
PEDIATRIE
BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
CHIRURGIE DIGESTIVE
NUTRITION
MEDECINE ET SANTE DU TRAVAIL
UROLOGIE
MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
NEPHROLOGIE
ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
HEMATOLOGIE
CHIRURGIE DIGESTIVE
PEDOPSYCHIATRIE
REANIMATION MEDICALE
PEDIATRIE
HEMATOLOGIE
IMMUNOLOGIE
ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
MEDECINE VASCULAIRE
CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
PEDIATRIE
ANATOMIE
NEUROLOGIE
PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
CHIRURGIE DIGESTIVE
RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
PNEUMOLOGIE
PHARMACOLOGIE CLINIQUE
BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
NEUROCHIRURGIE
CHIRURGIE INFANTILE
RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE

NATHAN-DENIZOT Nathalie (C.S)
PARAF François
PLOY Marie-Cécile
PREUX Pierre-Marie
RIGAUD Michel (Sur 31/08/2010)
ROBERT Pierre-Yves
SALLE Jean-Yves (C.S)
SAUTEREAU Denis (C.S)
SAUVAGE Jean-Pierre (Sur 31/08/2011)
STURTZ Franck
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre
TREVES Richard
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)
VALLAT Jean-Michel (C.S)
VALLEIX Denis
VANDROUX Jean-Claude (Sur 31/08/2011)
VERGNEGRE Alain (C.S)
VIDAL Elisabeth (C.S)
VIGNON Philippe
VIROT Patrice (C.S)
WEINBRECK Pierre (C.S)
YARDIN Catherine (C.S)

ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
 ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
 BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
 EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
 BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
 OPHTALMOLOGIE
 MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
 GASTRO-ENTEROLOGIE, HEPATOLOGIE
 OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
 BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
 ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
 RHUMATOLOGIE
 CANCEROLOGIE
 NEUROLOGIE
 ANATOMIE – CHIRURGIE GENERALE
 BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
 EPIDEMIOLOGIE-ECONOMIE DE LA SANTE et PREVENTION
 MEDECINE INTERNE
 REANIMATION MEDICALE
 CARDIOLOGIE
 MALADIES INFECTIEUSES
 CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AJZENBERG Daniel
ANTONINI Marie-Thérèse (C.S)
BOURTHOMIEU Sylvie
BOUTEILLE Bernard
CHABLE Hélène
DURAND-FONTANIER Sylvaine
ESCLAIRE Françoise
FUNALOT Benoît
HANTZ Sébastien
LAROCHE Marie-Laure
LE GUYADER Alexandre
MOUNIER Marcelle
PICARD Nicolas
QUELVEN-BERTIN Isabelle
TERRO Faraj
VERGNE-SALLE Pascale
VINCENT François
WEINBRECK Nicolas

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
 PHYSIOLOGIE
 CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE
 PARASITOLOGIE - MYCOLOGIE
 BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
 ANATOMIE – CHIRURGIE DIGESTIVE
 BIOLOGIE CELLULAIRE
 BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
 BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
 PHARMACOLOGIE CLINIQUE
 CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
 BACTERIOLOGIE – VIROLOGIE – HYGIENE HOSPITALIERE
 PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
 BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
 BIOLOGIE CELLULAIRE
 THERAPEUTIQUE
 PHYSIOLOGIE
 ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

CAIRE François

NEUROCHIRURGIE

P.R.A.G.

GAUTIER Sylvie

ANGLAIS

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

BUCHON Daniel
BUISSON Jean-Gabriel

MÉDECINE GÉNÉRALE
 MEDECINE GENERALE

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

DUMOITIER Nathalie
PREVOST Martine

MEDECINE GENERALE
 MEDECINE GENERALE

A notre Maître et Président de thèse
Madame Nathalie NATHAN-DENIZOT
Professeur des Universités d'Anesthésie Et Réanimation Chirurgicale
Médecin des Hôpitaux
Chef de Service

Vous nous faites l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.
Vous veillez constamment à la qualité de notre formation et votre disponibilité est
appréciable.

Vos qualités humaines et professionnelles sont reconnues de tous.
Que ce travail vous témoigne notre profond respect.

A notre Maître
Monsieur Pierre FEISS
Professeur des Universités d'Anesthésiologie Et Réanimation Chirurgicale
Anesthésiologiste des hôpitaux

C'est avec un réel plaisir que nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites
d'accepter de juger notre travail.

Votre accessibilité et votre bonne humeur font de vous un « patron » unique.
Nous avons pu apprécier vos compétences professionnelles et votre savoir au cours des
années passées dans le service.

Soyez assuré de notre reconnaissance et de notre profond respect.

A notre Maître
Monsieur Pierre MARQUET
Professeur des Universités
Praticien Hospitalier
Pharmacologie

Nous sommes très honorés que vous acceptiez de siéger dans ce jury.
Lors de mon externat, vous nous avez initié à la pharmacologie avec patience.
Votre disponibilité et accessibilité ont été précieuses dans la réalisation de ce travail.
Soyez assuré de ma sincère reconnaissance et de mon plus profond respect.

A notre Maître
Monsieur Patrice VIROT
Professeur des Universités de Cardiologie
Médecin des Hôpitaux
Chef de Service

Vous nous faites le grand honneur d'accepter de siéger parmi ce jury.
J'ai pu apprécier votre enseignement lors de mon passage dans votre service.
Votre gentillesse, votre modestie, et vos qualités professionnelles font de vous un modèle à
suivre.
J'espère que ce travail sera un témoignage de mon plus profond respect.

Au Docteur Isabelle ODIN
Anesthésiologie Et Réanimation Chirurgicale
Médecin des hôpitaux

Je suis très heureuse de te compter parmi les membres de ce jury.
Je te remercie de m'avoir accordé ta confiance pour la réalisation de ce travail qui te tient
particulièrement à cœur ; j'espère en être digne.
Ta disponibilité et tes conseils m'ont été plus que précieux dans la réalisation de cette thèse.
Qu'elle soit l'expression de ma chaleureuse gratitude et de mon profond respect.

Au Docteur Dominique VILLATE
Anesthésiologie Et Réanimation Chirurgicale
Médecin des Hôpitaux
Chef de Service

Tu as bien voulu m'honorer de ta présence aujourd'hui.

Tu as pris une place prépondérante dans ma formation en anesthésie en étant toujours disponible pour répondre à mes questions, en me fournissant une lecture indispensable à ma culture médicale.

Je te remercie de m'avoir fait profiter de ton enthousiasme au travail, de ta rigueur, de ton savoir.

Il m'apparaissait naturel et important que tu puisses juger ce travail.

A celles et ceux qui ont participé à ma formation en anesthésie

Docteur M. GASTINNE
Docteur D. J.P. BOULANGER
Docteur LEGROS
Docteur A. PEYCLIT
Docteur COLIN
Docteur H. BERTRAND
Docteur F. BOULANGER
Docteur J.P. FAVREAU
Docteur P. PEZE
Docteur B. SARDIN
Docteur C. CHAUVREAU
Docteur P. FERRAT
Docteur S. KAROUTSOS

Docteur I. ORSEL
Docteur M. SELLAMI
Docteur N. SIMIAN
Docteur A. BOUGAULT
Docteur D. VANDROUX
Docteur J. COGNARD
Docteur D. GROUILLE
Docteur M. LAJOIX
Docteur C. LEDAN
Docteur P. BOULOGNE
Docteur G. BECHONNET
Docteur A. LANSADE
Docteur P. GRANCHAMP
Docteur A. VINCELOT

Nous nous sommes côtoyés tout au long de ces 5 années ; votre encadrement a été appréciable et je vous en remercie. J'ai beaucoup apprécié travailler avec vous.

A nos jeunes aînés, Anne-Laure, Bertrand, Cédric, Daniel, François-Olivier, Fred B., Fred G., Fred P., Greg, Isa, Jean-Christophe, Jean-Phi, Karine, Mathieu, Nathalie, Nono, Patrick, ces quelques années passées à vos côtés ont été marquantes, que ce soit à l'HUD, à l'HME, à Saint-Junien, à Brive, en garde, à la machine à café ou à l'apéro... Merci pour tous vos conseils.

A mes co-internes, l'ambiance et la solidarité qui règnent parmi nous sont uniques. Faites qu'elles se perpétuent d'année en année. Bon courage également pour les épreuves à venir.

A toutes et tous les IADES : vous qui avez pris une place importante dans notre formation, et qui nous avez vu grandir, merci...

Aux médecins de réanimation du CHU,

Anthony, Bruno, Jean-Bernard, Marc, Nicolas, Philippe, Monsieur Gobeaux, Monsieur Vouloury, merci pour tout ce que vous m'avez enseigné.

A tout le personnel de réanimation, vous tous qui nous avez soutenu, accompagné pendant ces longues gardes, qui nous avez également tant appris...merci.

Au service de réanimation de Brive, ces 6 mois à vos côtés ont été des plus agréables. Merci Docteur Chevallier, Elias et Mathieu pour votre accueil, votre sympathie, votre enseignement.

Aux médecins, ambulanciers, PARM, pilotes d'hélico du SAMU, pour toutes ces gardes passées à vos côtés, ces courses effrénées sur les départementales de la Haute-Vienne, les ballades en hélico sur la campagne limousine, ces « bons » plateaux repas partagés devant le 19-20...

A tout le personnel de bloc de Saint-Junien, aux chirurgiens Dominique G., Marc K., Marc L., à Philippe (Monsieur Zen, merci pour les précieux documents qui ont contribué à ma thèse, pour la customisation de la base AIVOC et mon article sur Wikipédia...), **Naima** (pour ta gentillesse), **FOP** (pour tes conseils, tes coups de gueule, pour le café déca, pour ta contribution pour mon article sur Wikipédia...) et surtout merci pour ces 8 mois passés ensemble (ARN) !

Et bien sûr, à mes compagnes d'infortune, Pomponnette et Tagnagna, mes co-internes devenues mes amies : je ne suis pas sûre que toutes ces heures au téléphone nous aient fait beaucoup avancer, en tous cas, ces quelques semaines me donnent presque la nostalgie de nos pauses-café naïves en SSPI quand nous étions ensemble à la grande usine...! Nos chemins vont certainement un jour se séparer (...), mais sachez que le téléphone ne se fatiguera jamais !

A Matthieu, l'homme de ma vie, chaque jour passé à tes côtés me comble de bonheur. Je suis heureuse de t'avoir donné une fille. Je t'aime.

A ma petite Chloé, tu es la plus belle chose qui me soit arrivé. Je t'aime mon petit être.

A mes Parents, vous qui avez fait de moi ce que je suis aujourd'hui, qui m'avez soutenu, qui m'avez encouragé, je vous dédie cette thèse. Qu'elle soit pour vous, plus qu'un gage de réussite, l'expression de mon amour.

A David et Julie, Ben et Nat, Domi et Arnaud, ainsi qu'à toute ma famille au Mexique.

A Mamie Solange (que je considère comme ma Grand-mère), **a Roselyne** (pour sa présence et son soutien), **Elodie** : merci de m'avoir accueilli dans votre petite famille.

A René.

A mes amies de longue date : Mag (la p'tite Mag qui court plus vite que son ombre), **Myriam** (qui m'a appris à toujours reboucher mes stylos), **Vanessa** (vouï ! cou' plus !!).

A mes amis de moins longue date : Elodie et Christophe, Béné et Fabi, Isa et Fred, Cécile et Philippe.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	p.18
GENERALITES	p.21
1. AG, historique, techniques	p.22
1.1. Historique	p.22
1.2. Sécurité	p.23
1.2.1. Monitoring élémentaire des patients anesthésiés	p.23
1.2.2. Monitoring complémentaire : à propos du BIS	p.24
1.3. Modalités	p.25
1.3.1. Anesthésie par agents inhalés	p.27
1.3.2. Anesthésie par voie intraveineuse	p.28
1.3.2.1. Les hypnotiques	p.28
1.3.2.2. Les curares	p.28
1.3.2.3. Les opiacés	p.29
2. Alfentanil : historique, pharmacocinétique, pharmacodynamique, utilisation courante	p.30
3. AIVOC	p.32
3.1. Définition du concept	p.32
3.2. Historique	p.33
3.3. Modèles pharmacocinétiques	p.33
3.4. Détermination pratique d'un modèle	p.37
3.5. Performances du modèle	p.38
3.6. Paramètres dérivés	p.38
3.7. Algorithmes de fonctionnement	p.40
4. Morphiniques et AIVOC	p.41
4.1. Rémifentanil et AIVOC	p.42
4.2. Alfentanil et AIVOC	p.43
4.2.1. Modèle de Maitre	p.44

4.2.2. Modèle de Scott	p.44
4.2.3. Précision des modèles	p.45
MATERIEL ET METHODE	p.47
1. Rationnel de l'étude	p.48
1.1. Objectif principal	p.50
1.2. Objectifs secondaires	p.50
2. Description de l'étude	p.51
3. Méthode de dosage de l'alfentanil et du noralfentanil	p.54
4. Analyse des données	p.54
4.1. Cadre d'application du modèle	p.55
4.2. Evaluation des performances du nouveau modèle	p.55
4.3. Evaluation de la sécurité d'utilisation	p.56
RESULTATS	p.57
1. Données générales	p.58
1.1. Population étudiée	p.58
1.2. Résultats	p.58
1.2.1. Principales caractéristiques des sujets de l'étude	p.58
1.2.2. Données per-opératoires	p.59
1.2.3. Données post-opératoires	p.61
1.2.4. Données sur les prélèvements effectués	p.62
2. Cadre d'application du nouveau modèle	p.63
3. Performances du nouveau modèle	p.63
4. Evaluation de la sécurité d'utilisation	p.64
4.1. Modalité d'administration de l'alfentanil	p.64
4.2. Retentissement hémodynamique per-opératoire	p.65
4.3. Délai de réveil	p.66
4.4. Délai d'apparition de la douleur	p.67
4.5. Analyse des concentrations d'alfentanil post-opératoire et conséquences	p.68
DISCUSSION	p.70
CONCLUSION	p.77

BIBLIOGRAPHIE	p.79
ANNEXES	p.83
1. Classification ASA	p.83
2. Notice d'information	p.84
3. Formulaire de consentement	p.86
4. Cahier de recueil	p.87

ABREVIATIONS

AG : anesthésie générale	MDAPE : moyenne des valeurs absolues des erreurs de prédiction
AIVOC : anesthésie intraveineuse à objectif de concentration	MDPE : moyenne des erreurs de prédiction
ALR : Anesthésie Loco-Régionale	NMDA : N-méthyl-D-aspartate
A.S.A : American Society of Anesthesiologists	N₂O : protoxyde d'azote
AUC : aires sous la courbe	O₂ : oxygène
BIS : index bispectral	PAS/D/M : pression artérielle systolique, diastolique, moyenne
CAM : concentration alvéolaire minimum	PCA : patient controlled analgesia
CL : clairance	PCEA : patient controlled epidural analgesia
C_m : concentration mesurée	PE : erreur de prédiction
C_p : concentration prédite	PD : pharmacodynamique
CSHT : context-sensitive half-time	PG : pharmacogénétique
CYP3A4 : cytochrome P450 3A4	PK : pharmacocinétique
ECG : électrocardiogramme	SNC : système nerveux central
EEG : électroencéphalogramme	SpO₂ : saturation du sang en oxygène
EVA : Echelle Visuelle Analgésique	SSPI : salle de surveillance post-interventionnelle
FC : fréquence cardiaque	T_{1/2} : demi-vie
GABA : acide γ-aminobutyrique	V : volume de distribution
IV : intraveineux	V_c : volume du compartiment central
k_{e0} : constante de transfert	
LC-MS/MS : chromatographie liquide haute performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem	
M : midazolam	
1 OH M : 1-alpha-hydroxy-midazolam	

INTRODUCTION

INTRODUCTION

L'anesthésie générale (AG), consiste en la suspension temporaire et réversible de la conscience et de la sensibilité douloureuse, permettant la réalisation sans mémorisation et sans douleur des interventions chirurgicales et de certains examens invasifs. La narcose peut être obtenue par l'administration d'agents inhalés ou intraveineux, l'analgésie par l'administration de morphiniques intraveineux. A ces deux produits, s'associent inconstamment les curares qui permettent un blocage neuromusculaire, soit pour faciliter l'intubation, soit pour empêcher les mouvements nuisibles à la chirurgie ou faciliter celle-ci.

Les modalités d'administration des ces divers médicaments est variable : par voie inhalée pour les gaz anesthésiques par le biais du respirateur ; soit en bolus, soit en débit continu à l'aide d'une seringue électrique pour les hypnotiques et les curares.

Il apparaît évident que l'administration en débit continu provoque invariablement une accumulation du produit, puisque la demi-vie d'élimination augmente avec la durée de perfusion. Le concept d'anesthésie intraveineuse à objectif de concentration (AIVOC) repose sur le fait que le praticien ne règle pas la dose de l'agent anesthésique qu'il administre mais la concentration qu'il veut atteindre et maintenir dans le sang du patient. Son utilisation a permis une rationalisation de l'utilisation des médicaments anesthésiques, une meilleure stabilité hémodynamique et un réveil plus rapide.

Compte tenu de ses propriétés pharmacocinétiques (délai d'action bref et élimination rapide), l'alfentanil pourrait être considéré comme l'opiacé de choix en termes de maniabilité et de rapidité du réveil. Cependant, lors de l'administration en perfusion continue, tous les morphiniques, sauf le rémifentanil, s'accumulent. De ce fait, ce dernier reste le morphinique principalement utilisé en AIVOC, malgré le risque d'hyperalgésie morphinique qui peut survenir à son arrêt, en cas de non, ou de mauvaise anticipation.

L'alfentanil est métabolisé par le cytochrome P450 3A4 (CYP 3A4), voie métabolique de nombreux médicaments et responsable d'une variabilité importante. Un phénotype hypofonctionnel (environ 10% des sujets) fait redouter une accumulation lors de son administration continue.

Les modèles mathématiques les plus connus pour administrer l'alfentanil en AIVOC sont ceux de Maitre et de Scott. Un très petit nombre d'études, sur des effectifs réduits, et

souvent dans des conditions expérimentales, ont étudié l'administration d'alfentanil en perfusion continue, et elles ne permettent pas d'évaluer le retentissement clinique.

Ainsi, après la création d'un nouveau modèle mathématique d'AIVOC lors d'une étude clinique sur 95 patients anesthésiés, l'étude actuelle a pour but son évaluation prospective clinique et biologique.

GENERALITES

GENERALITES

1. AG, historique, techniques

L'AG est un acte médical dont l'objectif principal est la suspension temporaire et réversible de la conscience et de la sensibilité douloureuse, obtenue à l'aide de drogues anesthésiques administrées par voie intraveineuse et/ou inhalée. A cet objectif essentiel, permettant la réalisation sans mémorisation et sans douleur des interventions chirurgicales et de certains examens invasifs, s'associe la nécessité d'une surveillance continue et d'un contrôle des fonctions vitales. L'anesthésie est aujourd'hui une discipline parfaitement encadrée et ses modalités de réalisation sont diverses.

1.1. Historique

L'anesthésie constitue l'une des plus grandes découvertes de la médecine moderne. Pendant des siècles, les médecins ont cherché à atténuer les douleurs de leurs patients et surtout à les contrôler pour éviter les gestes brusques pouvant faire dévier leur bistouri et leur coûter la vie.

Les Aztèques utilisaient le peyotl, un cactus narcotique euphorisant. Les Chinois de la même époque recouraient au haschisch et à l'opium et les chirurgiens de la Renaissance proposaient du vin de mandragore. Plus expéditifs, les Assyriens provoquaient un coma par la compression des deux artères carotides. Dans l'antiquité, on utilisait des potions narcotiques, de l'alcool, plongeant l'amputé dans un demi sommeil ; de la glace capable d'atténuer localement la sensation de douleur.

L'anesthésie générale est connue depuis 1540, année où le chirurgien suisse Paracelse utilisa l'éther pour la première fois. Puis, l'anesthésie a commencé à se développer au XIX^e siècle lorsque fut réalisée la première anesthésie intraveineuse au chloral. Depuis, des progrès fondamentaux ont été réalisés avec l'utilisation, en 1844, du protoxyde d'azote (N₂O) en chirurgie dentaire. En 1847, on comptait déjà sur une soixantaine de machines capables de doser l'éther et le N₂O. En 1884, on utilisa la cocaïne comme anesthésique local en médecine dentaire et en chirurgie, et en 1905, on a eu recours à la novocaïne. En 1927, apparurent les

barbituriques de courte durée d'action et, à partir des années 50, les anesthésiques volatils halogénés (halothane), qui ont permis un renouveau de l'anesthésie par inhalation. S'y ajouta l'utilisation de la ventilation artificielle avec intubation endotrachéale. La curarisation peut compléter l'anesthésie, en entraînant un relâchement musculaire complet.

1.2. Sécurité

Le risque anesthésique a considérablement diminué en France ces vingt dernières années. La création des salles de surveillance post-interventionnelle (salles de réveil ou SSPI) a beaucoup contribué à cela. Même si l'anesthésie n'est directement responsable que d'un décès sur 13200 en moyenne ², les 600 à 800 patients qui meurent chaque année de façon illégitime doivent nous amener à faire progresser : les techniques d'anesthésie, l'organisation et l'équipement des lieux d'activité, l'organisation rationnelle des programmes opératoires et faire progresser la sécurité en termes de morbi-mortalité :

- des complications imprévisibles comportant un risque vital comme une allergie grave, un arrêt cardiaque, une asphyxie, sont extrêmement rares. Pour donner un ordre de grandeur, une complication sérieuse ne survient que sur des centaines de milliers d'anesthésie ;
- les nausées et les vomissements au réveil sont devenus moins fréquents avec les nouvelles techniques et les nouveaux médicaments. Les accidents liés au passage du contenu de l'estomac dans les poumons sont très rares si les consignes de jeun sont respectées ;
- la position prolongée sur la table d'opération peut entraîner des compressions, nerveuses, ce qui peut provoquer un engourdissement ou, exceptionnellement, la paralysie d'un bras ou d'une jambe ; l'anesthésiste et le chirurgien doivent veiller à l'installation du malade ;
- des troubles passagers de la mémoire ou une baisse des facultés de concentration peuvent survenir dans les heures suivant l'anesthésie.

En 50 ans, la mortalité est passée de 1/1000, à 1/10000 à la fin des années 80.

1.2.1. Monitoring élémentaire des patients anesthésiés

En raison des spécificités de l'approche technique, physiopathologique et pharmacologique du patient anesthésié et de l'impératif de sécurité qui entourent cet acte à

toutes les étapes, la pratique de l'anesthésie générale n'est légalement possible en France que sous le contrôle direct d'un médecin anesthésiste-réanimateur (décret n° 94-1050 du 5 décembre 1994) ³. Le monitoring élémentaire des patients anesthésiés, rendu obligatoire par ce décret doit comprendre au minimum :

- Contrôle continu de la fréquence cardiaque (FC) et du tracé de l'électrocardiogramme (ECG) ;
- Surveillance de la pression artérielle (PA) ;
- Contrôle du débit d'oxygène (O₂) administré et de la teneur en O₂ du mélange gazeux inhalé ;
- Saturation du sang en O₂ (SpO₂) ;
- Concentration en gaz carbonique expiré (chez les patients intubés) ;
- Pressions et débits ventilatoires.

La surveillance continue par un médecin anesthésiste, ou un(e) infirmier(e) anesthésiste et la compilation des données dans un dossier d'anesthésie offrent des avantages très importants au niveau de la sécurité.

1.2.2. Monitoring complémentaire : à propos du BIS

On peut décider d'un monitoring plus complexe en fonction du patient et de sa pathologie, du geste chirurgical réalisé, de l'expérience de l'anesthésiste et de sa maîtrise de différentes techniques de surveillance et, enfin, du budget. Parmi ceux-ci, nous disposons notamment d'une large palette pour le monitoring hémodynamique (Pression Artérielle Sanglante, Vigiléo, Doppler Oesophagien, Swan Ganz, Echographie cardiaque transoesophagienne...).

En ce qui concerne le monitoring de la profondeur de l'anesthésie, de très nombreuses techniques ont été proposées. Elles ont fait appel à l'étude de l'électroencéphalogramme, aux potentiels évoqués visuels, auditifs ou somesthésiques, à l'activité du sphincter inférieur de l'œsophage ou à l'électromyographie. Actuellement, le seul monitoring commercialisé est fondé sur l'analyse de la synchronisation des ondes de l'électroencéphalogramme (analyse bispectrale : BIS). Cette analyse examine deux à deux les sinusoides qui composent le spectre de fréquence de l'électroencéphalogramme et recherchent, parmi les autres sinusoides, s'il en existe une qui soit corrélée aux deux premières à la fois par l'amplitude et par la phase.

L'appareil effectue ensuite le rapport de la puissance de ces sinusoïdes « liées » sur la puissance totale. À partir de ce rapport est bâti un index bispectral (BIS) qui peut varier de 0 à 100. Un BIS proche de 100 correspond à l'absence de corrélation de phase des composantes du signal et signe un sujet parfaitement éveillé. Plus le BIS diminue, plus il témoigne de la présence dans le spectre de nombreuses sinusoïdes liées par leur phase, sinusoïdes que l'on suppose associées à une anesthésie profonde. Le BIS inclut en plus dans sa mesure une part de l'activité électromyographique, ainsi que le pourcentage de silences électriques sur le tracé total. Le poids de chacun de ces trois composants dans le calcul de l'index a été statistiquement calculé afin d'obtenir la meilleure corrélation avec le niveau de sédation. D'une façon générale, l'anesthésie induit un ralentissement de l'électroencéphalogramme et une synchronisation de ses composantes, et on suppose que ces modifications sont parallèles à son approfondissement. Les ondes qui le composent se ralentissent et leur amplitude augmente. Un BIS inférieur à 60 est une bonne valeur témoignant de la perte de conscience. En pratique, on mesure le BIS par des électrodes de faible impédance, une située sur une tempe, une servant de référence placée au milieu du front et deux autres entre, dont une reliée à la terre.

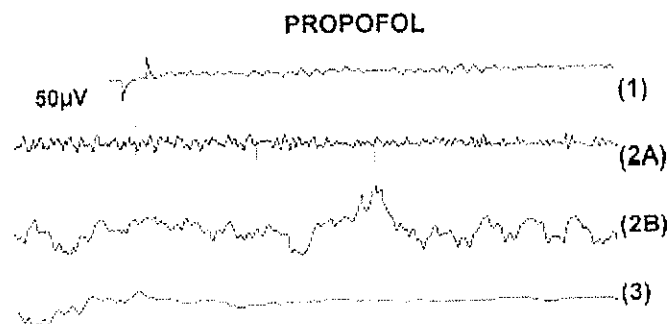


Figure 1. Exemple des variations de l'EEG au cours d'une anesthésie au propofol. (1) tracé d'éveil (BIS > 95) ; (2A) phase d'activation (BIS entre 90 et 95 ; 2B envahissement par des ondes lentes (BIS entre 40 et 60) ; (3) effet maximal : burst suppressions (BIS < 40).

1.3. Modalités

L'anesthésie doit être vue comme une association de plusieurs composantes dont les principales sont l'hypnose, l'amnésie, l'anxiolyse, l'analgésie, et le contrôle de la motricité et des réactions du système nerveux autonome.

À l'exception des cas d'urgence, l'anesthésie générale est toujours réalisée à jeun (six heures minimum), car le relâchement corporel s'accompagne d'une perte des réflexes de protection des voies aériennes et d'un risque d'inhalation du contenu gastrique, dont les conséquences peuvent être gravissimes (pneumopathie d'inhalation).

Elle se déroule en trois parties :

- une consultation d'anesthésie ;
- l'anesthésie en elle-même ;
- le réveil sous surveillance.

La consultation d'anesthésie a plusieurs buts :

- examiner le patient et évaluer son état ce qui permettra une classification selon l'American Society of Anesthesiologists (A.S.A) (cf. annexe 1) ;
- prescrire les examens complémentaires si nécessaire ;
- décider de la technique anesthésique en fonction des éléments précédents voire contre-indiquer l'anesthésie si nécessaire ;
- informer le patient de la procédure et des risques de l'anesthésie.

La préparation pré-opératoire permet de préparer le malade en vue d'une intervention chirurgicale en corrigeant les tares si elles existent (déshydratation, dénutrition, infection, anémie, équilibrer la glycémie, contrôler la tension artérielle).

La prémédication consiste à la prise d'un tranquillisant (Hypnovel[®], Atarax[®]) par voie orale qui commence à relaxer le patient (qui est souvent angoissé de subir une intervention chirurgicale). Elle permet aussi de diminuer les doses totales d'anesthésiques.

L'anesthésie générale repose sur l'association d'une narcose (sommeil) et d'une analgésie (lutte contre la douleur), et suivant le type de chirurgie, une curarisation associée peut être nécessaire.

L'anesthésie générale s'accompagne d'une perte de conscience avec dépression de la fonction respiratoire et d'une perte des réflexes de protection des voies aériennes, c'est pourquoi elle s'accompagne souvent de l'intubation trachéale avec ventilation assistée, après intubation. Durant l'intubation, le patient est en apnée totale. Néanmoins des anesthésies

générales courtes et pour des gestes chirurgicaux peu agressifs peuvent être menées sans intubation, avec un masque facial, en conservant la ventilation spontanée du patient, ou en l'assistant au ballon par l'intermédiaire du masque.

La première phase de l'AG, la pré oxygénation, consiste à faire respirer du dioxygène pur (O_2) au patient afin dénitrogéner les poumons, opération destinée à chasser le diazote (composante majoritaire de l'air). Cette saturation des poumons permet d'assurer une alimentation du sang en O_2 durant le court moment entre l'arrêt ventilatoire consécutif à l'anesthésie et le début de la ventilation artificielle (délai d'intubation). Depuis quelques années, on utilise aussi le masque laryngé en remplacement de l'intubation : dispositif supra glottique, son placement est plus simple et moins traumatisant mais il n'offre pas de protection sûre des voies aériennes contre l'inhalation de liquide gastrique. L'étanchéité est parfois difficile à obtenir.

En fin d'intervention, le patient est toujours conduit en SSPI pour y être surveillé de manière continue avant de regagner sa chambre ou de quitter l'hôpital.

1.3.1. Anesthésie par agents inhalés

Le mécanisme d'action des anesthésiques halogénés n'est pas bien connu. Comme la plupart des agents intraveineux, ils potentialisent l'action inhibitrice cérébrale de l'acide γ -aminobutyrique (GABA) et diminuent la transmission excitatrice. Ces agents n'ont pas d'effet analgésique propre et ils créent un blocage neuromusculaire très modéré. Ils sont assez rarement utilisés seuls, à l'exception de l'anesthésie pédiatrique ; dans ce cas, ils permettent l'induction de l'anesthésie sans "piqûre" mais une fois la narcose obtenue, l'enfant sera perfusé et l'anesthésie complétée par des agents intra-veineux (IV) tels que les morphiniques. Par la suite, la narcose est en général maintenue par inhalation de ces agents.

L'intensité de leurs effets (hypnose, analgésie, relaxation musculaire, dépression respiratoire, bronchodilatation) est proportionnelle à la concentration alvéolaire. On désigne sous le nom de vaporisateur la composante de la machine d'anesthésie qui permet de mélanger une quantité variable d'anesthésique volatil, et/ou de protoxyde d'azote (N_2O), à l' O_2 qu'on fait respirer au patient. Le N_2O peut être utilisé sans halogénés ce qui permet de conserver un degré de conscience du malade avec euphorie et une certaine analgésie (soins douloureux, accouchement quand une péridurale n'est pas réalisable).

1.3.2. Anesthésie par voie intraveineuse

Cette technique combine l'utilisation de 3 catégories principales de produits :

- les opiacés : ils permettent de diminuer ou d'éliminer la sensation douloureuse ;
- les hypnotiques : ils induisent la narcose et l'amnésie des événements ;
- les curares : ils permettent le relâchement musculaire total souvent nécessaire au déroulement d'une opération (notamment en chirurgie abdominale).

Leur administration peut être faite soit en bolus selon les besoins per-opératoires (bolus des 3 produits à l'induction, puis bolus de curare ou d'opiacés selon le relâchement musculaire ou l'apparition de signes témoignant de douleur, la narcose étant généralement maintenue par inhalation), ou bien en continu à la seringue électrique notamment pour les chirurgies longues et/ou douloureuses (chirurgie cardiaque). A ce dernier type d'administration, l'ajout d'un objectif de concentration (AIVOC) permet de maintenir stable la concentration plasmatique du médicament lorsque la chirurgie nécessite une parfaite stabilité hémodynamique (neurochirurgie, chirurgie cardiaque). Le patient recevant ces médicaments est plongé dans un coma artificiel, et il sera par la suite intubé et ventilé artificiellement avec un mélange d'oxygène, de protoxyde d'azote ou d'air, et plus ou moins d'agent anesthésique volatil.

1.3.2.1. Les hypnotiques

Le chef de file des hypnotiques intraveineux et le premier utilisé (vers 1940) est le thiopental (Pentothal[®]). L'hypnotique moderne le plus utilisé est le propofol (Diprivan[®]). Il a un délai d'action de 30 à 50 secondes et une durée d'action de 5 à 10 minutes. Il s'accumule peu, et a un effet anti-émétique très utile. La douleur lors de l'injection intraveineuse peut parfois être importante (injection rapide sur une veine de petit calibre).

1.3.2.2. Les curares

Les curares agissent au niveau de la plaque motrice en s'opposant à la conduction de l'influx nerveux entre le nerf et le muscle. L'utilisation du curare entraîne un arrêt respiratoire par paralysie du diaphragme et des muscles intercostaux, ce qui implique une assistance respiratoire pendant la durée de leur effet.

Il en existe deux types principaux curares :

- dépolarisants ou leptocurares : utilisés en urgence car leur action est rapide et rapidement réversible. Ils permettent une intubation rapide dans de bonnes conditions, ce qui permet de protéger l'appareil respiratoire de l'inhalation du contenu de l'estomac. Le seul représentant de cette classe est la succinylcholine (Celocurine[®]). Son utilisation est limitée par un certain nombre d'effets indésirables, parmi lesquels: hyperkaliémie, anaphylaxie avec risque de choc, hyperthermie maligne ;
- non dépolarisants ou pachycurares : pendant l'AG, sert au relâchement des muscles (par exemple en chirurgie digestive et dans les cœlioscopies).

1.3.2.3. Les opiacés

Il y a plusieurs sortes de morphinomimétiques (analgésiques) en fonction de leur puissance :

- ◆ le sufentanil (Sufentanyl[®]) qui est 1000 fois plus puissant que la morphine. Son métabolisme est hépatique et son élimination urinaire à 90% avec une demi-vie d'élimination de 150 à 180 minutes. C'est le plus utilisé dans les actes chirurgicaux lourds car il a une durée d'action élevée (50 à 70 minutes). Son délai d'action est de 60 à 120 secondes avec un pic d'action maximum atteint en environ 6 minutes ;
- ◆ le fentanyl (Fentanyl[®]) qui est 100 fois plus puissant que la morphine, est un dérivé plus ancien. Son délai d'action est de 30 secondes, sa durée d'action de 20 à 30 minutes, sa demi-vie d'élimination de 220 minutes, son métabolisme hépatique (70%) et son élimination urinaire (90%). Son inconvénient principal est son accumulation lors de l'utilisation prolongée (chirurgie longue, sédation en réanimation...) ;
- ◆ le rémifentanyl (Ultiva[®]) est un analgésique de très courte durée (délai d'action de 1,5 minute, durée d'action de 10 minutes) très puissant. Son originalité vient de son effet "on/off" : en effet, il ne s'accumule pas même en cas d'utilisation prolongée puisque son métabolisme est sous la dépendance d'estérases plasmatiques non spécifiques. Ceci permet de n'arrêter la perfusion de rémifentanyl qu'au dernier point de chirurgie. Il est utilisé en anesthésie, les études pour son utilisation large en réanimation sont en

cours. Il est incriminé dans la survenue de phénomènes d'hyperalgésie post opératoire successifs à son arrêt sans relais antalgique ⁴;

- ◆ l'alfentanil (Rapifen[®]) que nous allons présenter plus en détail dans le chapitre suivant.

Les principales caractéristiques pharmacologiques des morphiniques sont définies par leurs délais et durées d'action, leur demi-vie d'élimination et leur degré d'accumulation. Les morphiniques ont une double action inhibitrice et stimulatrice sur le système nerveux central (SNC). La dépression du SNC rend compte de l'analgésie, de la dépression respiratoire, de la somnolence et de certaines modifications électroencéphalographiques. Les actions excitatrices sont constituées notamment par le myosis, les nausées et vomissements et la possibilité d'activation du système limbique (amygdale et hippocampe).

2. Alfentanil : historique, pharmacocinétique, pharmacodynamique, utilisation courante

L'alfentanil a été synthétisé dans les années 1980. Il est seulement 10 fois plus puissant que la morphine. Il a une durée d'action de 7 à 15 minutes et un délai d'action de 20 secondes par voie intraveineuse. Sa demi-vie d'élimination est de 90 minutes, sous la dépendance d'un métabolisme hépatique à 40%. Son excrétion rénale sous forme inchangée représente moins de 0,4% de la dose totale administrée. Son volume de distribution est petit, dû à un faible degré de liposolubilité ; ceci a plusieurs conséquences :

- un rapide début d'effet dû au faible pourcentage de substance libre (non liée aux protéines) qui est ionisée à un pH physiologique : il est dès lors disponible pour un effet immédiat ;
- action de courte durée due au petit volume de distribution ;
- demi-vie d'élimination courte, malgré une clairance plus faible que celle du fentanyl (fraction libre disponible importante d'où un métabolisme plus important) ;
- absence de recirculation ;
- accumulation dans les muscles beaucoup plus faible que le fentanyl ;
- pharmacocinétique (PK) pouvant être modifiée par des modifications d'élimination hépatique ⁵.

Ces modifications d'élimination sont responsables d'une accumulation de l'alfentanil en cas d'administration prolongée et permettent difficilement de prévoir les concentrations plasmatiques atteintes avec une perfusion continue⁶⁻⁸. Ils correspondent à des diminutions de clairance plasmatique consécutives à des anomalies de l'activité métabolique des enzymes participant à la dégradation du morphinique. On retrouve quelques études de pharmacologie fondamentale, ayant permis de dépister une variabilité interindividuelle anormalement élevée avec l'alfentanil^{8,9}, premier pas vers la recherche d'une modulation pharmacogénétique (PG) impliquant des enzymes spécifiques du cytochrome P450¹⁰⁻¹², et notamment le cytochrome P4503A4 (CYP3A4)¹³.

On estime à 10 % la proportion des malades n'ayant pas d'atteinte hépatique mais pouvant présenter des modifications du métabolisme de l'alfentanil pouvant entraîner une réduction par 10 de sa clairance par suite d'un polymorphisme génétique dans la synthèse de ces enzymes^{14, 15}. Cependant, la variabilité interindividuelle considérable concernant le métabolisme de l'alfentanil restait mal expliquée ces dernières années malgré l'identification du CYP3A4. Klees et al., a montré in vitro, l'intervention d'une autre enzyme de la famille du cytochrome P450, le CYP3A5, dans le métabolisme de l'alfentanil. Le CYP3A5 est structurellement semblable au CYP3A4 et métabolise la plupart des substrats du CYP3A4, mais son expression est polymorphique. L'alfentanil est donc métabolisé par le CYP3A5 en plus de CYP3A4 et la variabilité PG dans l'expression du CYP3A5 influence significativement le métabolisme in vitro¹⁶.

Le métabolisme hépatique de l'alfentanil est également altéré en cas d'insuffisance hépatocellulaire¹⁰, de diminution du débit cardiaque¹⁷, d'interférences médicamenteuses avec la cimétidine et l'érythromycine^{18, 19}, l'alfentanil devant être utilisé avec prudence chez un malade traité par cet antibiotique. Ainsi, nous pouvons résumer les différents facteurs influençant la pharmacocinétique de l'alfentanil (tableau 1) :

Facteurs diminuant la clairance plasmatique	Facteurs modifiant la fraction libre
<ul style="list-style-type: none"> - cirrhose - insuffisance cardiaque - âge supérieur à 70 ans - chirurgie abdominale - cimétidine - érythromycine - bêtabloquants 	<ul style="list-style-type: none"> - syndrome inflammatoire - insuffisance rénale

Tableau 1. Facteurs influençant la pharmacocinétique de l'alfentanil.

Comme tout morphinique, l'alfentanil peut provoquer une dépression respiratoire dose dépendante, des nausées ou vomissements, une bradycardie, une rigidité musculaire dose et vitesse d'injection dépendante, une rétention d'urine, un prurit, ...

Ce produit est utilisé couramment en anesthésie pour des interventions de courte durée, des interventions s'effectuant sous simple masque administrant des halogénés avec conservation d'une ventilation spontanée, ou pour des interventions s'effectuant sous simple sédation avec conservation de la vigilance et de la ventilation, où l'alfentanil est donné en titration avec une benzodiazépine par exemple. Il n'est pas utilisé en pratique courante en administration continue à la seringue électrique ou à l'AIVOC.

3. Anesthésie intraveineuse à objectif de concentration (AIVOC)

3.1. Définition du concept

En anesthésie, l'effet pharmacologique d'un agent est fonction de sa concentration qui conduit à un effet donné : ainsi, chercher à obtenir un effet revient à obtenir une concentration, et la connaissance de la zone de concentrations efficaces d'un agent chez un patient donné, comme on peut l'acquérir à l'induction de l'anesthésie, permet de conduire de façon plus précise l'ensemble de l'administration de l'agent. Avec les techniques habituelles,

obtenir instantanément une concentration souhaitée est impossible du fait de la cinétique complexe, multicompartimentale, des agents intraveineux. Les injections IV directes en bolus provoquent un pic instantané de concentration plasmatique. La concentration diminue ensuite constamment jusqu'au bolus suivant conduisant à une oscillation de la concentration. Pour pallier cet effet, l'anesthésie fait appel à une perfusion continue ce qui entraîne cependant une augmentation de la concentration. En effet, le transfert vers les compartiments périphériques diminue au cours du temps, puisqu'il dépend du gradient de concentration entre le sang et la périphérie qui lui diminue progressivement.

Pour obtenir une concentration constante, il faudrait d'abord administrer un bolus (remplissage du compartiment) puis prendre instantanément le relais par une perfusion à débit progressivement décroissant. L'AIVOC représente ce mode d'administration et permet une rationalisation de l'utilisation des agents anesthésiques, une meilleure stabilité hémodynamique et un réveil plus rapide ²⁰.

3.2. Historique

Le concept d'AIVOC est né en 1968 avec les travaux de Kruger-Theimer ²¹ qui posa les équations déterminant le profil de débits de perfusion nécessaires pour obtenir et entretenir une concentration constante d'un agent. En 1981, Schwilden appliqua pour la première fois ces équations, et créa le premier système de perfusion à objectif de concentration à l'aide d'un ordinateur pour l'étomidate, le midazolam et le fentanyl ²². Vinrent ensuite d'autres travaux sur d'autres agents appliqués à tous types de chirurgie et sur tous types de patients, des nourrissons aux grands vieillards ²³⁻²⁵. En 1997, a été commercialisé le premier système d'AIVOC intégré dans des pousse-seringues : le DiprifusorTM ²⁶, seringue électrique contenant le logiciel informatique pour l'administration du propofol en AIVOC. Plus récemment, des modèles pour le sufentanil et le rémifentanil ont été mis sur le marché avec la base Priméa[®] chez Fresenius en septembre 2003, l'Assena Pecca[®] chez Alaris en septembre 2004, le pousse-seringue injectomat TIVA AgiliaTM (Fresenius-Vial).

3.3. Modèles pharmacocinétiques

Cette technique s'appuie sur la pharmacocinétique du médicament utilisé et certaines caractéristiques du patient (âge et poids essentiellement) ainsi qu'une représentation compartimentale de l'organisme.

Dans un modèle monocompartmental, le médicament se diluerait uniformément dans un seul compartiment ; ceci suppose que tous les tissus de l'organisme se comportent identiquement, ce qui est rarement le cas.

Le modèle bicompartimental se compose d'un compartiment « central » dans lequel le médicament est injecté et à partir duquel se fait son élimination ; et d'un compartiment « périphérique » dans lequel l'agent se distribue secondairement pour arriver à un équilibre (figure 2). La courbe de décroissance des concentrations plasmatiques après une dose unique peut être représentée par une somme d'exponentielles. L'équation dérivant de ce modèle a deux composantes et sa représentation graphique en échelle logarithmique se caractérise par deux droites correspondant chacune à un compartiment (figure 3).

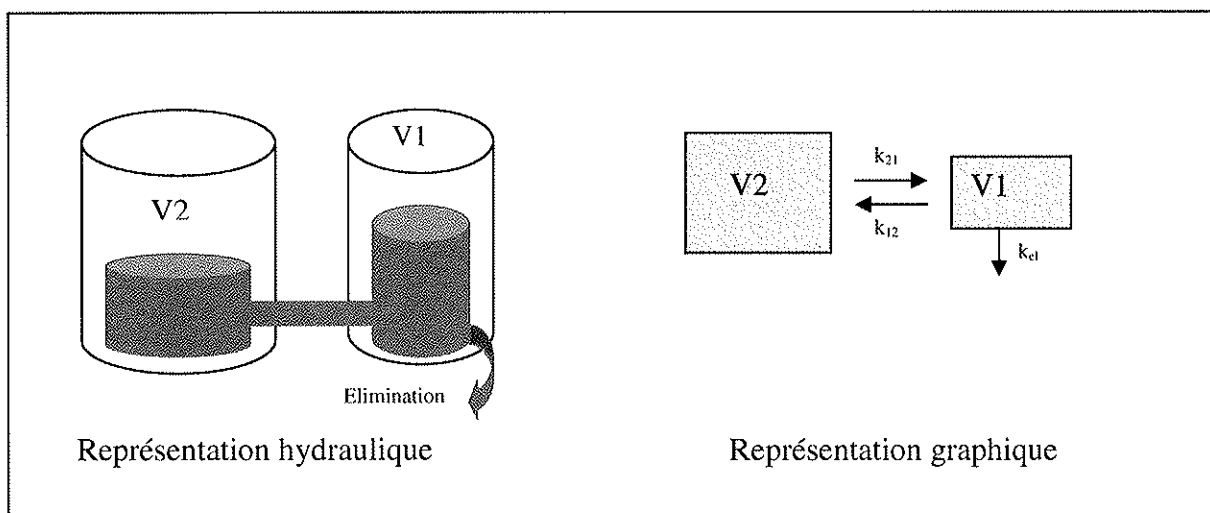


Figure 2. Représentation d'un système bicompartimental.

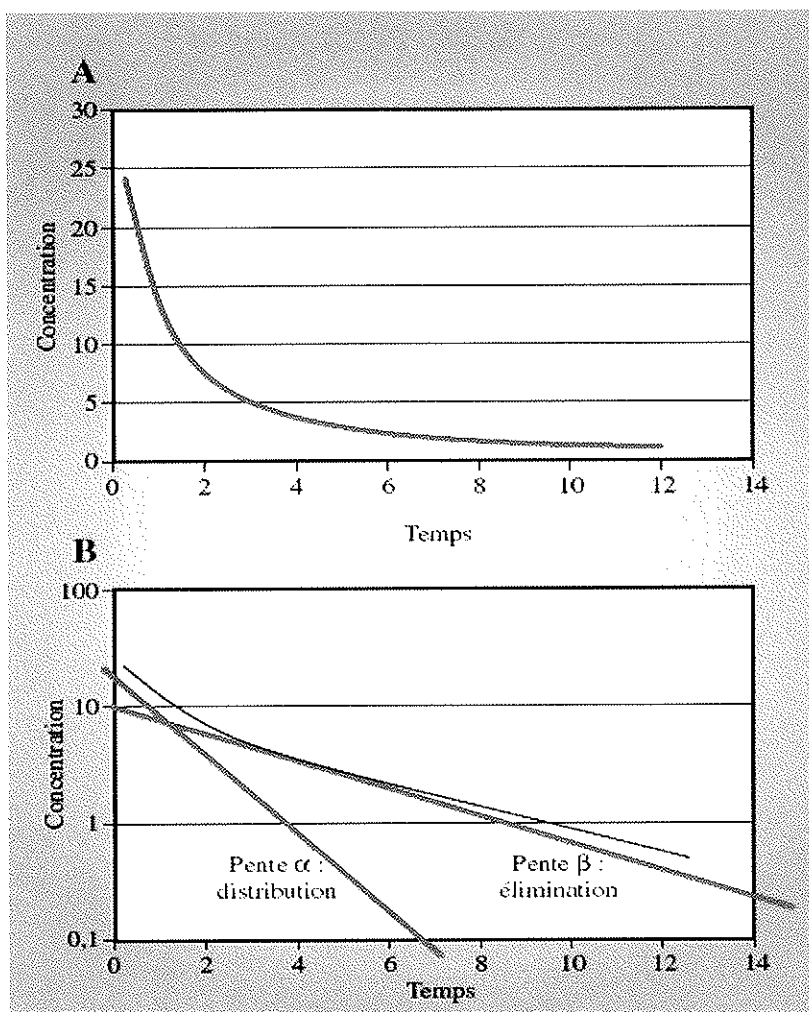


Figure 3. Décroissance de la concentration dans un modèle bicompartimental (d'après Luc J. Van Obbergh, Dalence 2002).

Le modèle tricompartmental est le plus utilisé en anesthésie. Il comprend le compartiment central et deux compartiments périphériques, l'un incluant les organes dans lesquels l'agent se distribue rapidement et l'autre dans lequel la distribution est plus lente (figure 4).

On peut classiquement définir 3 volumes correspondant à ces compartiments : volume du compartiment central où est injecté le médicament, volume du compartiment à distribution rapide (tissus et organes richement vascularisés) et volume du compartiment à distribution lente⁸. Le produit circule du compartiment central vers les compartiments périphériques et en revient par diffusion passive le long d'un gradient de concentration, à une vitesse dépendante d'une constante de transfert, qui peut être différente pour l'entrée et pour la sortie du compartiment. Par postulat, l'élimination définitive se fait à partir du compartiment central (figure 5).

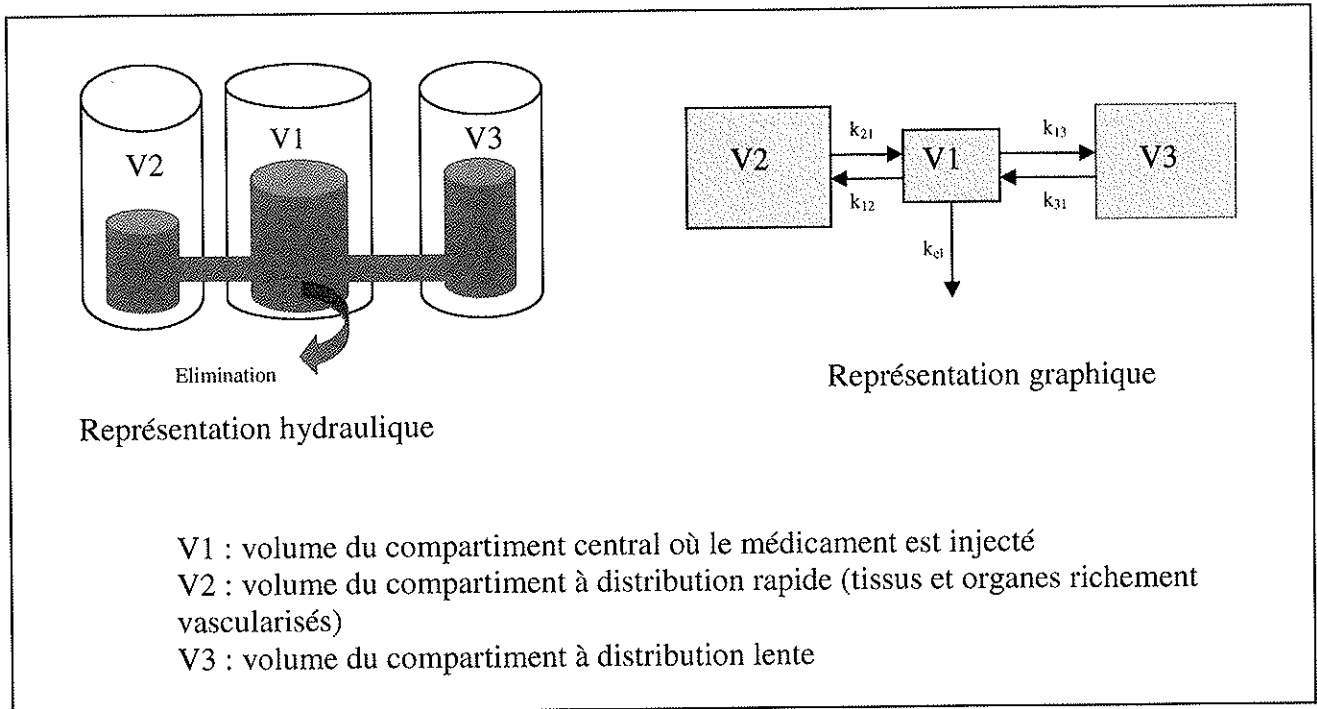
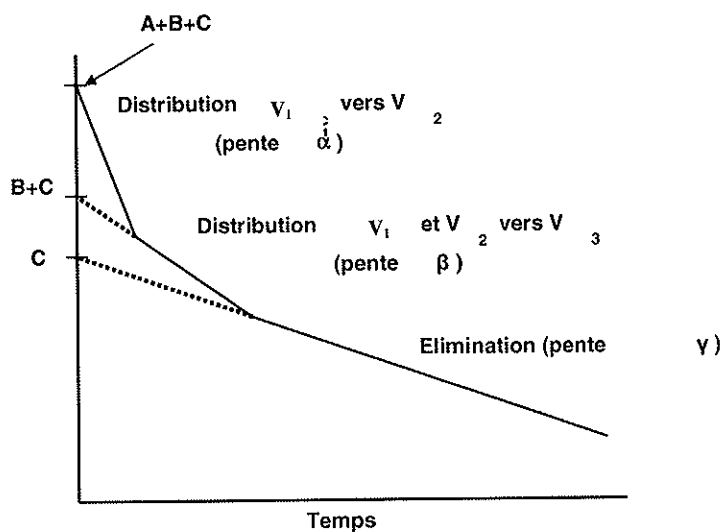


Figure 4. Représentation d'un système tricompartmental.



$C_p(t) = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t} + Ce^{-\gamma t}$

A : concentration maximale dans le compartiment central

B : concentration maximale théorique au début de la deuxième phase de distribution

C : concentration maximale théorique au début de l'élimination

Figure 5. Décroissance de la concentration dans un modèle tricompartmental.

En anesthésie, le site d'action des agents se situe inconstamment en dehors des vaisseaux : cet organe cible (cellules nerveuses, plaque motrice...) est appelé biophase et il existe toujours un décalage entre la concentration sanguine et la concentration dans la biophase. Il est quasiment impossible de mesurer la concentration d'un médicament dans la biophase, de surcroît lorsqu'il s'agit du cerveau. Pour pallier à ce problème, les pharmacologues ont créé un modèle comportant un « compartiment effet » dont le volume est négligeable (figure 6). Le délai entre l'accroissement de la concentration sanguine et l'augmentation de l'effet est appelé phénomène d'hystérèse, qui peut être quantifié par une constante de transfert k_{e0} qui représente donc la vitesse d'action d'un agent.

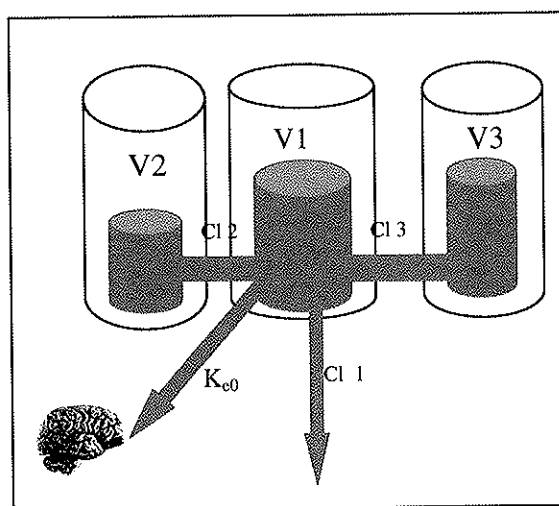


Figure 6. Représentation d'un système avec « compartiment effet ».

3.4. Détermination pratique d'un modèle

En pratique, l'administration d'une dose unique ou d'une perfusion continue d'un agent donné permet d'obtenir par la réalisation de prélèvements sanguins une courbe expérimentale (cette estimation étant d'autant plus précise et fiable que le nombre de points est grand). La courbe poly-exponentielle statistiquement la plus proche de la courbe expérimentale permet d'aboutir à une équation.

Les agents anesthésiques ont tous une k_{e0} différente les uns par rapport aux autres (temps de passage de la barrière hémato-encéphalique). Celle-ci est déterminée en même temps que le modèle pharmacocinétique en confrontant les concentrations plasmatiques mesurées et les effets qui en résultent et sera prise en compte dans chaque modèle pharmacocinétique²⁷.

3.5. Performances du modèle

Les performances du modèle peuvent être exprimées en comparant les concentrations mesurées aux valeurs prédites²⁸. Pour chaque couple de valeurs, on calcule les erreurs de prédiction (PE) :

$$PE = (\text{concentration mesurée } C_m - \text{concentration prédite } C_p) / C_p$$

La précision du modèle peut être exprimée en calculant pour l'ensemble des sujets la médiane des valeurs absolues des PE (MDAPE), et le biais, en calculant la médiane des PE (MDPE). Les modèles pharmacocinétiques les plus précis ont une MDAPE < 30 % et un biais proche de zéro. Néanmoins cette formule considère la concentration prédite comme valeur de référence alors que la concentration mesurée étant la vraie valeur c'est elle qui devrait être prise comme valeur de référence. Avec la formule (*concentration prédite - concentration mesurée*) / *concentration mesurée*, l'erreur serait plus importante, le biais et l'imprécision seraient augmentés et la rigueur du choix en termes de précision du modèle pharmacocinétique serait augmentée.

3.6. Paramètres dérivés

Le modèle monocompartimental n'a quasiment pour seul intérêt que de définir :

- le volume de distribution (V) qui correspond au volume théorique qui diluerait le médicament si le corps était composé d'un liquide homogène ce qui est le cas dans ce modèle ;
- la demi-vie ($T_{1/2}$) : temps mis pour que la concentration diminue de moitié ;
- la clairance (Cl) : volume de plasma ou de sang épuré par unité de temps.

La $T_{1/2}$ varie proportionnellement au V et inversement proportionnellement à Cl (l'équation les reliant étant $T_{1/2} = 0,693 \cdot V/Cl$).

La demi-vie d'élimination $T_{1/2}$, qui correspond à l'exponentielle la plus lente du modèle et donc à la décroissance ultime de la concentration, est souvent utilisée pour représenter l'élimination d'un agent. En réalité, l'influence de cette exponentielle ne devient significative que très longtemps après la fin de l'administration du produit dont la concentration est alors bien en dessous des seuils de fin d'effet. $T_{1/2}$ n'est donc pas un bon paramètre pour comparer le délai de fin d'effet des agents IV.

Une meilleure connaissance de la relation pharmacocinétique (étude de l'action du corps sur le médicament) / pharmacodynamie (étude de l'action du médicament sur le corps) a permis de définir un autre paramètre qui est le temps de demi-décroissance contextuelle (context-sensitive half-time, CSHT, ou demi-vie contextuelle) correspondant au temps nécessaire pour que la concentration mesurée dans le compartiment central (donc la concentration plasmatique) diminue de moitié à l'arrêt de la perfusion¹. C'est un paramètre global, qui tient compte de tous les volumes et clairances et non de la seule demi-vie d'élimination. La CSHT varie avec la durée de perfusion, surtout pour les agents qui s'accumulent de façon importante dans l'organisme (figure 7). La connaissance de la CSHT doit permettre de guider le choix d'un morphinique ou d'un hypnotique selon la durée de perfusion prévue et le délai de réveil souhaité²⁹.

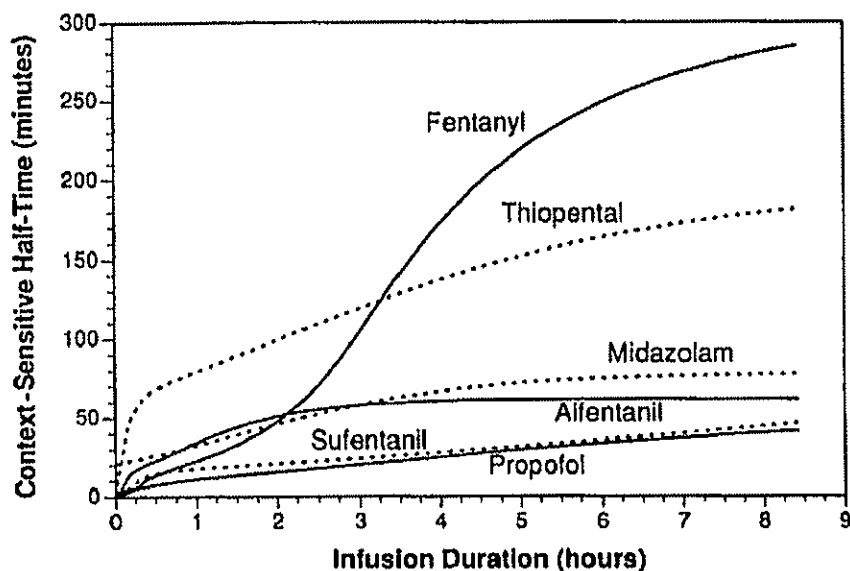


Figure 7. CSHT dans un modèle pharmacocinétique multicompartimental pour les drogues anesthésiques selon la durée de perfusion. (D'après Hugues¹).

Un bémol doit être apporté puisque ce paramètre essentiellement cinétique n'est pas le plus utile en pratique clinique dans la mesure où la connaissance du temps mis par la concentration pour diminuer de moitié, ne permet pas d'estimer simplement le temps de réveil. Pour que le patient ouvre les yeux, faut-il que la concentration diminue de 20 ou de 80 % ? C'est la raison pour laquelle un autre paramètre a été décrit : le temps de décroissance (decrement time) à l'arrêt de la perfusion³⁰. Ce paramètre est le temps mis à l'arrêt de la

perfusion pour atteindre une concentration choisie qui est celle pour laquelle la fin de l'effet est attendue (ce qui sous entend que cette concentration est connue).

3.7. Algorithmes de fonctionnement

Selon le compartiment choisi, l'AIVOC permet à tout instant, de prédire :

- la concentration plasmatique d'après la dose administrée, le temps écoulé depuis le début de l'administration et les paramètres du modèle ³¹. A l'inverse, ce système peut utiliser les équations « à rebours » et calculer quelle dose doit être administrée pendant un temps Δt pour obtenir une concentration donnée ;
- la concentration cérébrale correspondant à un effet clinique voulu et estimer un délai pour l'atteindre ainsi qu'un délai de décroissance de concentration correspondant à la fin de l'effet.

Le délai d'action d'un agent peut ainsi être raccourci au minimum en se fixant directement comme cible, la concentration au site d'action puisque l'ordinateur calcule la concentration plasmatique correspondante, puis les doses nécessaires. Ce calcul aboutit à un surdosage initial délibéré du compartiment central, afin d'augmenter le gradient de concentration sang-site d'action pour accélérer le transfert vers le site. Mais ce surdosage est moins important que lors d'une administration manuelle, car le bolus initial est calculé au plus juste pour atteindre la concentration-cible au site d'action, sans la dépasser. Ce bolus est suivi d'une perfusion continue qui équilibre en permanence ce qui sort du compartiment central (distribution + élimination). Au fur et à mesure que les compartiments périphériques se remplissent, le gradient de concentration entre compartiment central et compartiments périphériques décroît, et la distribution diminue progressivement. La vitesse de perfusion doit également diminuer pour garder la concentration plasmatique constante. Si, au cours de l'entretien de l'anesthésie, on désire augmenter la concentration de l'agent, le programme calcule le bolus à ajouter pour atteindre la nouvelle concentration-cible à partir du niveau actuel, puis les vitesses de perfusion pour maintenir cette concentration. Si on désire diminuer la concentration, le programme arrête complètement la perfusion, mais continue à prédire la décroissance des concentrations. Quand celles-ci atteignent la nouvelle cible, la perfusion repart avec un débit de perfusion adapté (figure 8).

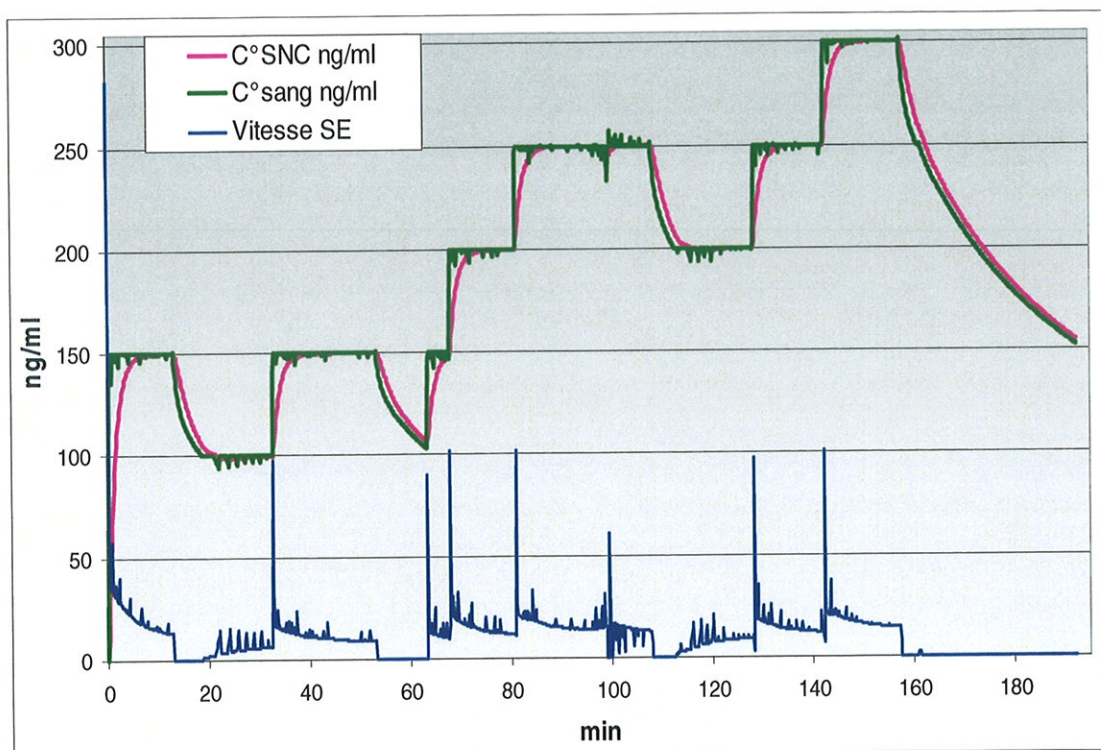


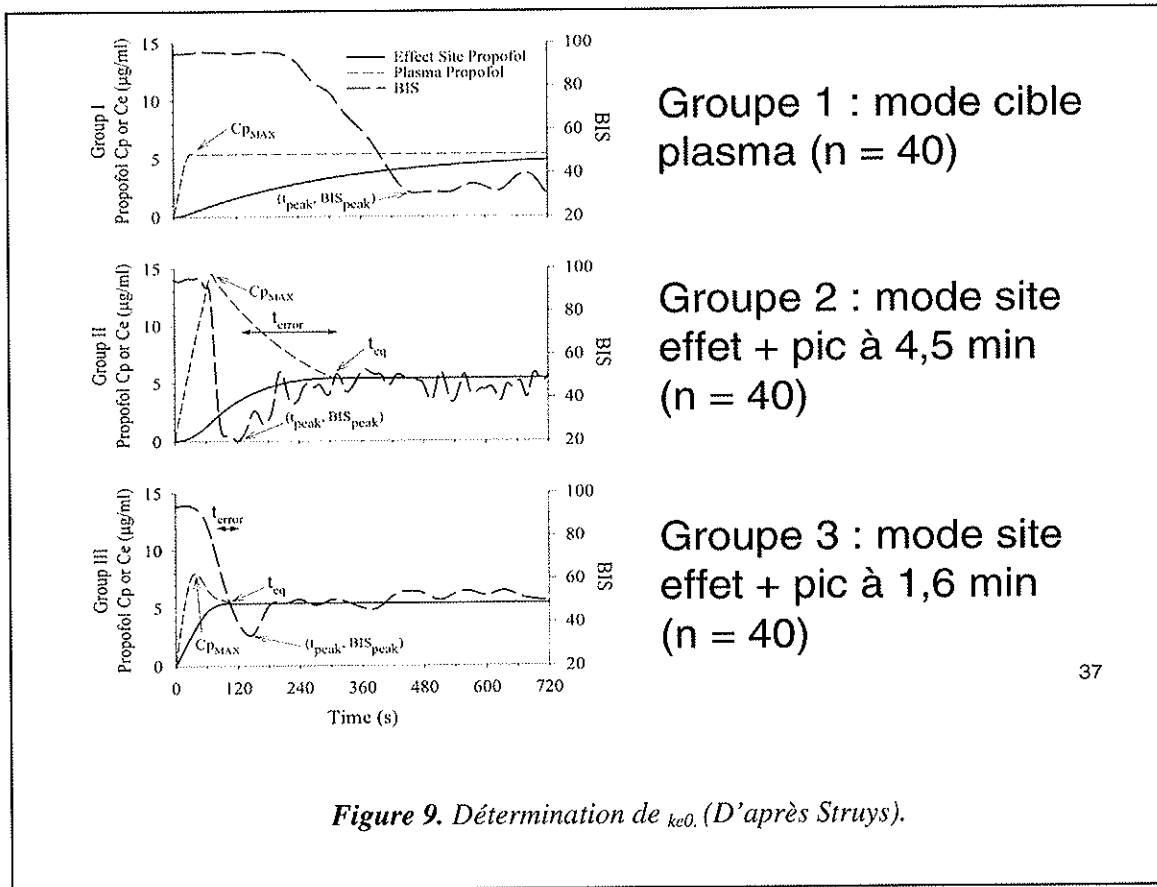
Figure 8. Représentation graphique du fonctionnement AIVOC.

4. Morphiniques et AIVOC

Les morphiniques ont été parmi les premiers agents à être administrés à objectif de concentration¹⁰.

Sur le plan pharmacocinétique il existe une variabilité importante entre les différents modèles. Ils ont été conçus à partir d'études de pharmacocinétique de population (et non pas de données pharmacocinétiques individuelles), permettant de réaliser les études même avec un petit nombre de sujets et des cinétiques partielles ce qui signifie moins de prélèvements pour le sujet participant à l'étude. Ceci aboutit à l'utilisation de données moyennes (comme la clairance, le volume de distribution et les constantes de transfert). C'est à dire qu'il s'agit d'une approximation. Un des moyens de diminuer la variabilité interindividuelle du modèle et donc de mieux prédire les constantes pharmacocinétiques individuelles et donc de faire diminuer les biais, est d'intégrer des covariables (âge, sexe, poids et taille) dans le modèle.

L'utilisation au mode site effet nécessite la détermination de la constante de transfert k_{e0} par des études dose-effet. La valeur de cette constante va conditionner entre autres, le bolus initial, d'où son importance.



Dans cette étude, Struys inclut 120 femmes, ASA I-II, de 18 à 60 ans, prises en charge en chirurgie gynécologique ambulatoire. Du propofol est administré en AIVOC selon le modèle de Marsh. On constate ainsi que la perte de conscience est plus rapide avec le mode cible au site effet et notamment pour le groupe III, sans effets secondaires, par rapport au mode cible plasma. Le k_{e0} est ainsi défini ³².

Parmi les modèles disponibles dans la littérature, un seul en général a été retenu pour chaque morphinique : le modèle de Gepts pour le sufentanil ³³, le modèle de Minto pour le rémifentanil ³⁴, et le modèle de Scott pour l'alfentanil ³⁵. Ce sont des modèles à trois compartiments.

4.1. Rémifentanil et AIVOC

Le rémifentanil est actuellement le morphinique de choix en administration AIVOC, et ce quelque soit le type de chirurgie.

La constante de transfert du rémifentanil entre le plasma et le compartiment effet est très courte : le pic d'effet est obtenu en 1 min 30 après un bolus à 20 ans, et de 2 min 30 à 80 ans. Comme vu précédemment, le rémifentanil est de surcroît le seul morphinique qui ne s'accumule pas. Cette cinétique d'action très rapide, tant pour l'installation que la disparition de l'effet, est ce que l'on appelle « l'effet on/off ». Cette caractéristique constitue bien entendu un avantage, puisque l'on peut s'adapter instantanément au message nociceptif per-opératoire, sans risque de retard de réveil, d'apnée secondaire, ou de perturbation hémodynamique, ce d'autant que la chirurgie est lourde et douloureuse ; cependant, il présente un inconvénient majeur par rapport à l'effet rebond dont il est incriminé ⁴. Nous savons en effet que sa concentration tombe à moins de 10% de sa valeur pré-opératoire dix minutes après l'arrêt de la perfusion, donc pour éviter un défaut brutal d'analgésie, il est indispensable d'anticiper l'analgésie post-opératoire et son délai d'action, c'est-à-dire débiter les antalgiques 30 à 60 minutes avant de stopper le rémifentanil. En outre, plusieurs études ont démontré que l'utilisation du rémifentanil s'associe à une consommation plus précoce et en quantité plus importante d'analgésique durant la période post-opératoire immédiate ^{36, 37}. La consommation de morphine demeure importante durant la première heure postopératoire d'une chirurgie douloureuse, en dépit d'une dose relais de morphine de $0,15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ^{38, 39} et une dose de $0,25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ n'est pas recommandée en raison des effets dépresseurs respiratoires qui ont été observés dans une étude, après l'extubation et plus tardivement ³⁹. Ceci est d'autant plus préjudiciable que l'on connaît actuellement le phénomène de tolérance aiguë aux morphiniques qui augmente d'autant plus le besoin en antalgiques en postopératoire, avec installation d'un cercle vicieux ⁴⁰.

Lorsque les protocoles d'analgésie sont parfaitement encadrés, et anticipés, le rémifentanil peut être utilisé sans arrière pensée, par exemple dans le cadre d'une chirurgie colique où une péridurale aura été posée au préalable ou, tout du moins, où une technique locorégionale adjuvante aura été utilisée.

A noter qu'en plus du modèle de Minto, il existe le modèle de Schnider qui est également utilisé en pratique courante.

4.2. Alfentanil et AIVOC

Plusieurs modèles mathématiques ont été proposés pour administrer l'alfentanil en AIVOC. Les deux plus connus sont les modèles de Maitre et de Scott. Ils ont été construits à partir d'études de pharmacocinétique de population de l'alfentanil réalisées avec

NONMEM™. Ce sont des modèles à trois compartiments ajustés sur l'âge et le poids pour le modèle de Maitre ⁸, sur le poids uniquement pour le modèle de Scott ⁴¹.

Il existe d'autres modèles développés selon le même principe, ceux de Shafer ¹⁴ et Hudson ⁴² qui sont disponibles dans le logiciel Stanpump™.

Son administration en AIVOC ne fait malgré tout pas partie des pratiques courantes ; son métabolisme hépatique et les possibles interactions médicamenteuses, de surcroît chez les personnes âgées, polyopathologiques et polymédicamentées, chez qui la fonction rénale et hépatique peut être altérée, représente une crainte pour le praticien et peu d'études se sont penchées sur son métabolisme et ses implications cliniques.

4.2.1. Modèle de Maitre

Il a été construit à partir de données issues de 45 patients sur 5 séries différentes :

	N	Chirurgie	Induction	Moyenne d'âge
1	11	Variée	Thiopental	44,2 [19-63]
2	5	Générale (?)	Etomidate	45,0 [33 - 55]
3	9	Abdominale	Etomidate	35,9 [27 - 44]
4	15	Abdominale	Etomidate	76,3 [68 - 91]
5	5	Gynécologique (courte)	Thiopental	37,0 [24 - 44]

Tableau 2. Répartition des malades dans l'étude de Maitre.

Le logiciel NONMEM a été utilisé. Le protocole consistait en bolus de 50 à 120 µg/kg, avec mesure des concentrations plasmatiques entre 4 et 12h après.

614 data ont été obtenues : 307 pour bâtir le modèle, 307 pour le valider. Les covariables étudiées comprenaient l'âge, le poids, le sexe, la présence d'inducteurs, l'anesthésie par inhalation associée, et la durée de l'anesthésie.

Au total, il retint un modèle à 3 compartiments et comme covariables l'âge et le poids.

4.2.2. Modèle de Scott

Il a été défini à partir d'une étude comprenant 6 patients, avec relevé de PK individuelle. Le protocole consistait en l'administration d'alfentanil IVSE à 1500 µg/min

jusqu'à un niveau d'EEG prédéfini, et mesure des concentrations plasmatiques entre 30 et 60 secondes, puis toutes les 2 à 4 minutes jusqu'au retour de l'EEG à sa valeur basale (soit environ 25 prélèvements). L'étude ne précise pas quelles covariables ont été étudiées. Il retient un modèle à 3 compartiments avec comme covariable le poids.

4.2.3. Précision des modèles

En ce qui concerne les modèles de Maitre et de Scott, la seule validation prospective, comparative, réalisée par Raemer et al. en 1990, a montré un biais plus faible et une meilleure précision pour le modèle de Scott (MDPE : 53% versus 2% et MDAPE : 53% versus 18%)⁴³. Par ailleurs, le modèle de Scott a tendance à surestimer les concentrations plasmatiques^{6, 44}, tandis que le modèle de Maitre les sous-estime⁶ ; le modèle de Shafer a tendance à surestimer les concentrations tandis que celui d'Hudson les sous estime. La modélisation de l'administration d'alfentanil selon la dose administrée avec ces différents modèles chez un même sujet donne le graphe suivant :

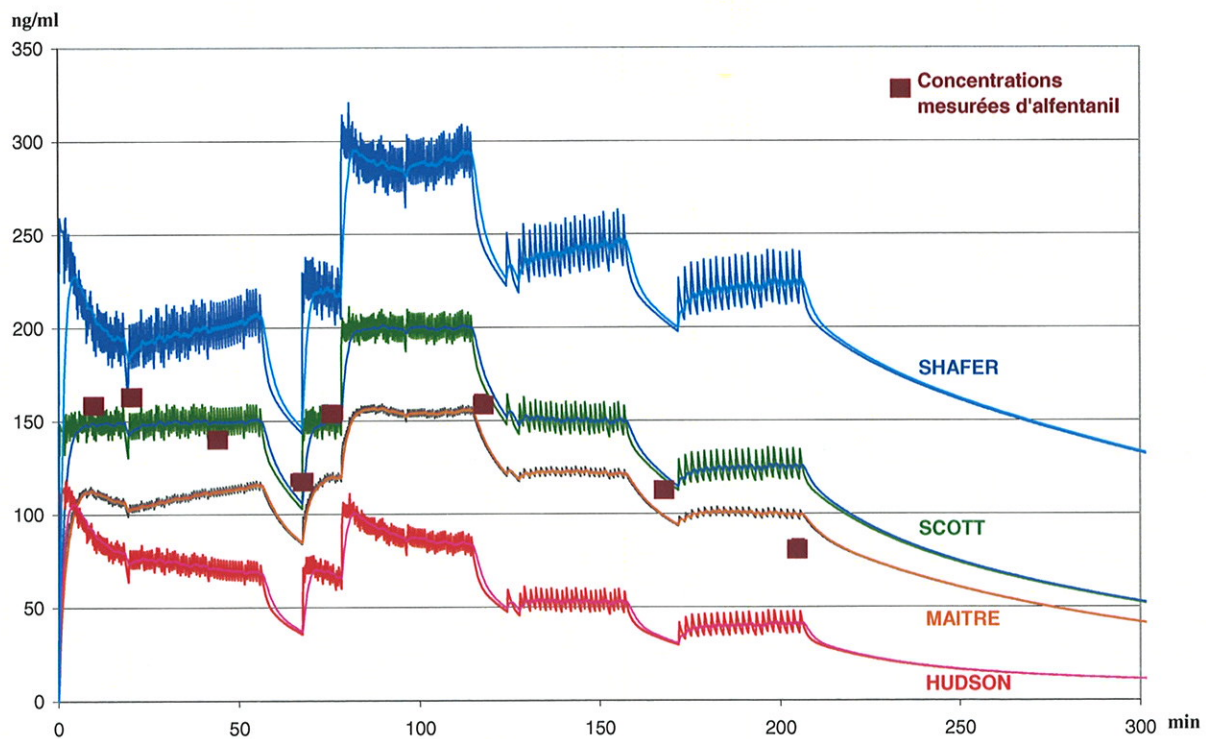


Figure 10. Modélisation de l'administration d'alfentanil selon les différents modèles chez un même sujet.

En considérant un patient chez qui l'on applique le modèle de Scott, et si l'on re-modélise à partir de la dose reçue selon les modèles de Shafer, Maitre et Hudson, on s'aperçoit que les

concentrations prédites varient d'un facteur 2,5 à 3 selon le modèle. Cela peut expliquer, en plus du problème de métabolisme, que certains auteurs n'aient pas trouvé d'avantage à utiliser l'AIVOC pour l'alfentanil et la non commercialisation actuelle de modèles pour son administration en AIVOC.

De même, nous pouvons constater la grande variabilité existant d'un modèle à l'autre en ce qui concerne les données pharmacocinétiques :

	Shafer	Scott	Maître	Hudson
V_c (L)	1,63	2,81	9,99	3,96
V₂ (L)	5,89	8,62	15,44	14,44
V₃ (L)	20,29	18,67	15,10	47,13
Cl₁ (l/min)	0,12	0,25	0,32	0,69
Cl₂ (l/min)	0,83	1,84	1,04	1,70
Cl₃ (l/min)	0,37	0,32	0,17	0,33
k_{e0} (min⁻¹)	0,77	0,77	0,77	0,77

Tableau 3. Valeurs des données PK selon le modèle pour l'alfentanil.

MATERIEL ET METHODE

MATERIEL ET METHODE

1. Rationnel de l'étude

Compte tenu de ses propriétés pharmacocinétiques, l'alfentanil pourrait être considéré comme l'opiacé de choix pour l'AIVOC en termes de maniabilité et de rapidité du réveil^{45, 46}. Cependant, comme cité précédemment, son métabolisme dépend des CYP 3A4/5 qui présentent des variations phénotypiques importantes et qui sont aussi la voie métabolique de nombreux médicaments, faisant craindre une accumulation d'alfentanil lors de son administration continue chez les sujets porteurs d'un phénotype hypofonctionnel⁴⁷. La technique d'AIVOC cherche à limiter le risque d'accumulation et d'effets secondaires⁴⁶, mais elle ne prend pas en compte ces variations d'élimination. En revanche, la possibilité donnée à l'anesthésiste d'adapter la concentration plasmatique théorique aux signes cliniques, au lieu de maintenir une concentration théorique supposée optimale, permet de diminuer le risque d'accumulation car les facteurs de variation interindividuelle, PK et/ou PD non pris en compte par le modèle, sont ainsi corrigés.

Ainsi, nous pouvons entrevoir la possibilité d'administrer l'alfentanil en AIVOC, en variante au rémifentanil, en tentant de s'affranchir des inconvénients de ce dernier (phénomène « on/off ») ainsi que de ceux de l'alfentanil par une administration rationalisée.

Une étude portant sur l'influence du phénotype du CYP3A4 sur les besoins per-opératoires d'alfentanil administré en AIVOC (selon le modèle de Scott ajusté au poids, Stanpump™) et le délai de réveil, a été menée au CHU de Limoges. Cette étude a été effectuée sur 95 malades subissant une intervention chirurgicale, et dont le phénotype du CYP3A4 était évalué par l'administration de midazolam –1mg 30 min avant l'induction– et d'alfentanil. En effet, le phénotype d'activité du CYP3A4 peut-être déterminé à l'aide de sondes, comme le midazolam qui est métabolisé principalement par ce cytochrome. La mesure du rapport des aires sous la courbe (AUC) de la concentration en fonction du temps, du midazolam (M) et de son métabolite le 1-alpha-hydroxy-midazolam (1 OH M) permet de déterminer le phénotype individuel du CYP 3A4^{11, 48}. Le phénotype du CYP3A4 était évalué par le rapport suivant :

$$\text{Rapport métabolique du midazolam} = \log (\text{AUC } 0\text{-}24\text{h } 1 \text{ OH M} / \text{AUC } 0\text{-}24\text{h M})$$

Il n'existait pas de lien entre les rapports métaboliques du midazolam et de l'alfentanil avec :

Rapport métabolique de l'alfentanil = log (AUC 0-24h Noralfentanil / AUC 0-24h Alfentanil)

Cette étude n'a pas permis de mettre en évidence un rôle du phénotype du CYP3A4, évalué par le rapport métabolique du midazolam, ni d'aucun autre facteur (en particulier le rapport métabolique de l'alfentanil) sur le délai de réveil.

Pourtant, Kharasch et al. ont retrouvé, *in vitro*, une corrélation entre le métabolisme de l'alfentanil et le contenu hépatique en CYP3A4¹³. *In vivo*, il a été mis en évidence une corrélation positive entre l'activité du CYP3A4 (induction par rifampicine, inhibition par troléandomycine) et la clairance de l'alfentanil⁴⁹. La différence avec ces résultats pourrait être expliquée par les variations d'activité du CYP 3A4 entre les situations cliniques et les conditions expérimentales d'induction-inhibition.

Sur le plan de la sécurité d'administration, dans l'étude menée à Limoges, dix sept patients ont présenté une instabilité hémodynamique, se traduisant par une chute de pression artérielle systolique isolée, due dans la moitié des cas à une cause chirurgicale. Il n'y avait pas de différence sur les concentrations d'alfentanil, ni sur la dose totale. Par contre ces patients étaient plutôt de classe ASA 2 et plus âgés que les autres patients. En post opératoire, seul un homme de 26 ans (ASA 1, opéré d'une arthroscopie de genou) a présenté des signes cliniques de surdosage morphinique (31 min après la fin de l'alfentanil). L'administration d'antagoniste morphinique n'a pas été nécessaire. Les concentrations d'alfentanil étaient de 203 ng.ml⁻¹ et 116 ng.ml⁻¹, 30 min avant et 1h30 après l'évènement. Chez cinq patients, un rebond dans les concentrations d'alfentanil a été constaté après la fin de la perfusion (36 à 338 ng.ml⁻¹ entre 3 et 6 heures après la fin) sans qu'aucun signe clinique n'ait été constaté.

L'administration en AIVOC associée au jugement clinique semblerait diminuer les effets de la variabilité pharmacocinétique de l'alfentanil.

Par ailleurs, cette étude a montré, pour la première fois *in vivo*, que l'influence des CYP3A4 et 3A5 sur la PK de l'alfentanil, est concordante avec les variations d'expression génique et les données *in vitro* retrouvées par Klees et al.¹⁶. Néanmoins, la variabilité d'effet clinique ne s'explique pas par les variations PK et génotypiques.

A l'issu de cette étude, un nouveau modèle mathématique a été développé pour administrer l'alfentanil en AIVOC à partir des données des 95 patients. Il a été développé en utilisant la pharmacocinétique de population à l'aide du logiciel NONMEM™. Le modèle de base retenu avait deux compartiments. Les covariables qui influençaient significativement la

clairance étaient le poids, le sexe et les génotypes des CYP 3A4 et 3A5. Pour des raisons pratiques, le génotypage ne pouvant être réalisé en pratique courante, c'est le modèle incluant le poids et le sexe comme covariables qui a été retenu. Les différentes données d'évaluation sont résumées dans le tableau 4.

	Moyenne PE	Ecart-Type PE	Max PE	Mini PE	Biais (médiane PE)	Imprécision (médiane valeur absolue PE)
Modèle de Scott	81,23	164,19	1854,45	-64,50	38,86	40,96
Modèle sans covariable	54,57	95,27	1031,77	-56,40	32,48	36,83
Modèle avec poids sexe	33,34	84,20	906,72	-68,56	12,80	25,53
Modèle avec poids sexe et génotypes	26,45	81,99	934,25	-67,72	6,77	25,05

Tableau 4. Modélisation selon différentes covariables d'après le modèle de Scott.

1.1. Objectif principal

L'objectif principal de cette étude est l'évaluation des performances d'un nouveau modèle mathématique pour administrer l'alfentanil en AIVOC.

1.2. Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires sont, d'une part, d'évaluer la sécurité d'une utilisation clinique à large échelle de ce nouveau modèle notamment en ce qui concerne le risque d'accumulation et de retard de réveil, et, d'autre part, d'étudier le retentissement clinique en termes d'apparition de douleur post-opératoire.

2. Description de l'étude

Il s'agit d'une étude multicentrique descriptive, avec bénéfice individuel direct, réalisée après accord du CCPPRB du Limousin (date d'avis du CCPPRB : 18/04/2008 ; date d'autorisation de l'AFSSAPS / DGS : 23/09/2008).

Le nouveau modèle mathématique a été inclus dans une base expérimentale de type Priméa™ (Frésenius Kiabi, France). Il s'agit d'un modèle à deux compartiments avec une élimination linéaire et prenant en compte l'effet du poids et du sexe sur la clairance. Il est défini selon les équations ci-dessous :

$$Cl (L/h) = (0,13*POIDS) + (6,38*SEXE)$$
$$V1 (L) = 12,5$$
$$V2 (L) = 20,8$$
$$K12 (h^{-1}) = 2,17$$

Où le poids était celui du patient en kilogrammes et le sexe défini par 0 s'il s'agissait d'une femme et 1 s'il s'agissait d'un homme.

Les plages de réglage des cibles allaient de 0 à 300 ng/ml avec une possibilité jusqu'à 500 ng/ml, la dilution typique était de 0,25 mg/ml, le poids typique était de 70 kgs avec des extrêmes à 41 et 104 kgs dans l'étude princeps mais ramené à 40 et 100 kgs pour des raisons de normes par le fabricant.

Le nombre de sujets nécessaire avait été fixé initialement à 50 patients.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- âge supérieur à 18 ans ;
- classe ASA 1 ou 2 (sujet indemne ou pathologie équilibrée) ;
- chirurgie périphérique ;
- durée d'intervention prévue inférieure à 4 heures ;
- consentement éclairé signé (cf. annexe 2).

Les critères d'exclusion étaient les critères habituels :

- insuffisance hépatique - cardiaque ;
- allergie à l'alfentanil et/ou au midazolam ;

- faible capital veineux ;
- antécédents psychiatriques ;
- chirurgie ambulatoire ;
- grossesse ;
- espérance de vie < 3 mois.

La veille de l'intervention, lors de la visite préopératoire, le malade bénéficiait d'explications concernant le protocole avec remise de la notice d'information (cf. annexe 3). Lors du recueil du consentement éclairé, les facteurs suivants étaient relevés : âge, poids, taille, sexe, ethnie, antécédents médico-chirurgicaux, traitement(s) en cours, prise de caféine, alcool, pamplemousse ou mandarine dans les 24h précédant l'intervention.

Trente minutes avant l'induction le patient recevait 1 mg de midazolam IVD en guise de prémédication. Il était ensuite technique comme suit :

- 2 voies veineuses, dont une réservée exclusivement aux prélèvements sanguins ;
- monitoring usuel (scope ECG, PA, SpO₂) ;
- analyse de l'activité EEG par BIS permettant d'assurer une anesthésie de profondeur identique pour tous les patients.

Les données à T0 comprenant les PA systolique, diastolique et moyenne, la FC et le BIS initial étaient notées comme valeurs de référence puis l'induction anesthésique était réalisée. Elle associait du propofol (2 à 3 mg/kg), de l'alfentanil en AIVOC selon le nouveau modèle à 150 ng/ml puis ramenée à 100 ng/ml après l'incision (la concentration plasmatique cible permettant l'intubation et évitant les mouvements du patient lors de l'incision chirurgicale étant de 150 ng/ml lorsque du N₂O et du propofol sont associés, et celle pour l'entretien de l'anesthésie étant de 100 ng/ml⁵⁰), ainsi qu'un myorelaxant (suxaméthonium ou atracurium, cisatracurium) si besoin. Selon les habitudes du praticien, l'adjonction de kétamine à la dose de 0,15 à 0,2 mg /kg était faite pour l'analgésie post-opératoire (récepteurs NMDA N-méthyl-D-aspartate). Selon le type de chirurgie, l'antibioprophylaxie était faite à l'induction également sauf cas particulier où le malade recevait une mini-perfusion environ 1 heure avant l'induction. Si nécessaire, une prévention de la survenue de nausées/vomissements post-opératoires était assurée par une bithérapie associant Droleptan[®], Zophren[®] ou Célestène[®] (choix de la thérapeutique laissé à la discrétion de l'anesthésiste).

L'entretien de l'anesthésie était assuré par du desflurane ou du sévoflurane à la concentration de 1,3 CAM (concentration alvéolaire minimum permettant l'immobilité de 95% des sujets lors de la chirurgie) avec 50% de N₂O, et la poursuite de l'alfentanil. En fonction de la profondeur d'anesthésie/analgésie, des adaptations thérapeutiques de l'alfentanil étaient effectuées par paliers de 25 à 50ng/ml de concentration cible afin de maintenir la fréquence cardiaque et la pression artérielle entre ± 20 de la valeur T₀ et le BIS entre 40 et 60. Un prélèvement pharmacologique était réalisé avant toute modification, avec relevé des constantes (FC, PAS/D/M, BIS).

A la fin de l'intervention, le débit de gaz frais était augmenté, le vaporisateur d'agent anesthésique halogéné fermé et l'administration d'alfentanil arrêtée simultanément avec relevé de la capnographie. Les délais de reprise de la ventilation spontanée, d'extubation, d'ouverture des yeux à l'appel et spontanément, de réponse verbale et d'apparition de la douleur étaient notés.

Le relais analgésique était débuté en per-opératoire par l'administration de 15 mg/kg de paracétamol, éventuellement associé à 20mg de néfopam et/ou 100mg de kétoprofène et/ou 100mg de tramadol. En cas d'anesthésie loco-régionale (ALR) associée, avec cathéter in situ, la perfusion était débutée avant la fin de l'intervention. Les drogues choisies étaient de la Naropéine[®] seule en cas de cathéter péri-nerveux, ou associée au sufentanil (0,5 μ g/ml) en cas d'anesthésie péridurale. En postopératoire, dès l'apparition de la douleur, l'analgésie était contrôlée si nécessaire par une nouvelle administration d'antalgiques de palier 1 ou 2 si le délai entre deux doses le permettait, ou bien par l'augmentation du débit de la péridurale ou de cathéter nerveux, ou par un bolus de 0,1 mg/kg de morphine suivi de bolus de 2 mg, répétés jusqu'à obtention d'une valeur inférieure à 3 sur l'Echelle Visuelle Analgésique (EVA).

Un prélèvement sanguin était réalisé en début d'intervention 10 minutes après le début de l'alfentanil (T₁₀) pour doser la créatininémie, l'albuminémie²⁰. Six à onze prélèvements sanguins par patient (T₁₀, T_{1h}, de T₁ à T₁ quint pour chaque adaptation thérapeutique, T₂ à l'arrêt de la perfusion, T_{oy} à l'ouverture des yeux, T₃ trois heures après l'arrêt de la perfusion et T_{6h} six heures après l'arrêt de la perfusion) ont été effectués pour doser l'alfentanil et son métabolite le noralfentanil en chromatographie liquide haute performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS).

3. Méthode de dosage de l'alfentanil et de du noralfentanil

Les concentrations plasmatiques d'alfentanil (A) et de noralfentanil (NA) ont été mesurées par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem, selon une méthode mise au point dans le service de pharmacologie-toxicologie-pharmacovigilance du CHU de Limoges pour ce programme de recherche. Brièvement, les deux composés et l'étalon interne (EI, fentanil-d5) ont été extraits du plasma à pH 9.5 à l'aide d'un mélange diéthyl-éther / 2-propanol (98:2; v/v). La séparation chromatographique a été réalisée à l'aide d'une colonne X-Terra C18, 5 µm (150×2,1 mm d.i.) (Waters) et d'un gradient linéaire d'acétonitrile et de formiate d'ammonium 2 mM, pH 3. La détection par spectrométrie de masse a été effectuée dans le mode de suivi de réactions multiples (SRM) pour les ions positifs, ciblant les transitions ion parent > ion fils suivantes : 417,4 > 268,2 et 417,4 > 197,2 pour A; 277,3 > 96,2 et 277,3 > 128,2 pour NA. La limite de quantification inférieure était de 0,1 ng.ml⁻¹ et les courbes de calibration étaient linéaires de 0,1 à 100 ng.ml⁻¹ pour les deux analytes. La justesse et la précision intra-jours et inter-jours étaient conformes aux exigences internationales (tableau 5).

Tableau 5. Performance de la méthode de dosage de l'alfentanil et du noralfentanil par LC-MS/MS.

	Etude inter-jours (n = 6)				Etude intra-jours (n = 5)	
	Gamme de linéarité (µg/L)	Coefficient de corrélation moyen	Biais relatif (%)	Précision CV (%)	Biais relatif (%)	Précision CV (%)
Alfentanil	0,1 - 100	0,99953	-4,6 à 4,9	2,9 à 7,4	-9,6 à 5,9	1,8 à 10,0
Noralfentanil	0,1 - 100	0,99827	- 3,8 à 5,4	4,4 à 9,1	-14,5 à 8,0	2,5 à 6,8

4. Analyse des données

L'ensemble des données a été saisi sous [®] Excel (Version 2002). L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel StatView™ (Version 5, SAS Institute). Les données quantitatives ont été comparées par test T de Student ou test U de Mann-Whitney et les données qualitatives par test du Chi2 ou test de Fischer selon les conditions d'application de ces différents tests. Le seuil de significativité retenu était une valeur de p < 0,05.

4.1. Cadre d'application du modèle

Les données ont été comparées avec celles de l'étude princeps afin de définir si l'échantillon dans lequel le modèle a été évalué était différent ou non de celui de l'étude initiale. Les données évaluées étaient les suivantes (cf. annexe 4 : cahier de recueil) :

- terrain du patient : âge, poids, taille, sexe, classe ASA, prise de médicaments, de caféine, d'alcool, de pamplemousse, de mandarine, d'inducteurs ou d'inhibiteurs du CYP 3A4, albuminémie, créatininémie ;
- données initiales : pression artérielle systolique, diastolique et moyenne, fréquence cardiaque, BIS ;
- déroulement de l'anesthésie : durée, médicaments administrés (propofol, curares, halogénés, remplissage), type de chirurgie, présence ou non d'un garrot, antagonisme des curares, problèmes techniques (de perfusion ou de prélèvement), perfusion du même côté.

Les inducteurs du CYP3A4 considérés étaient les suivants : alcool (prise régulière), anti-protéasiques (efavirenz, névirapine), barbituriques, carbamazépine (Tégréto[®]), glucocorticoïdes, mandarine (fruit ou jus), oméprazole (Mopral[®], Inexium[®]), phénytoïne (Di-Hydan[®]), rifampicine (Rifadine[®]), rofecoxib (Vioxx[®]) ; seule une administration de plus d'une semaine était prise en compte.

Ceux considérés comme inhibiteurs incluaient : amiodarone (Cordarone[®]), anti-protéasiques (amprénavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir), clarithromycine (Zeclar[®]), cimétidine (Tagamet[®]), ciprofloxacine (Ciflox[®]), diltiazem (Tildiem[®]), erythromycine (Erythrocin[®]), fluconazole (Triflucan[®]), IRSS (Prozac[®], Seropram[®], Deroxat[®]...), itraconazole (Sporanox[®]), josamycine (Josacine[®]), kétoconazole (Nizoral[®]), miconazole (Daktarin[®]), norfloxacine (Noroxine[®]), pamplemousse jaune, troléandomycine (TAO[®]), vérapamil (Isoptine[®]).

4.2. Evaluation des performances du nouveau modèle

La performance d'un modèle peut être évaluée en considérant les PE pour chaque concentration mesurée d'alfentanil selon la formule suivante :

$$PE = (Cp - Cm) / Cm$$

La médiane des PE (MDPE) correspond alors au biais du modèle et la médiane des valeurs absolues des PE (MDAPE) à son imprécision.

Les résultats obtenus prospectivement ont été comparés à ceux obtenus lors du développement du modèle.

4.3. Evaluation de la sécurité d'utilisation

Nous avons comparé les modalités d'administration de l'alfentanil, du retentissement hémodynamique, des délais de réveil et d'apparition de la douleur avec l'étude initiale.

Nous avons également procédé à l'analyse des concentrations d'alfentanil après arrêt de la perfusion et de leurs possibles conséquences cliniques.

RESULTATS

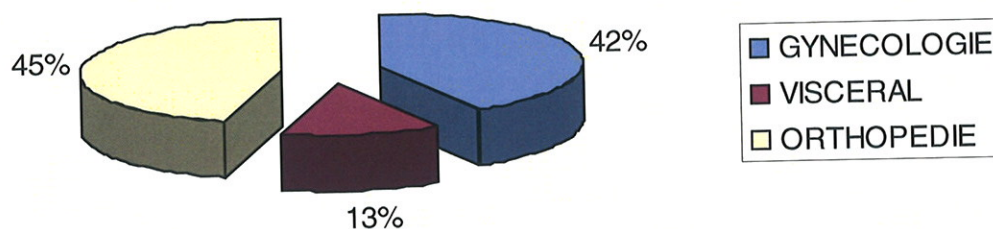
RESULTATS

1. Données générales

1.1. Population étudiée

Notre série a inclus 32 patients avec participation finale de 31 patients, une patiente ayant refusé de participer secondairement à l'étude, avant l'induction de l'anesthésie. Ils étaient tous pris en charge au bloc opératoire dans le cadre d'une chirurgie périphérique, au CHU de Limoges ou au CH de Saint-Junien, entre juillet 2008 et mai 2009.

Figure 11. Répartition des malades selon le type de chirurgie.



1.2. Résultats

1.2.1. Principales caractéristiques des sujets de l'étude

	Moyenne	Ecart-Type	%	N
Age (ans)	57,83	16,37	Traitement	67,74 Homme / Femme 10/21
Poids (kgs)	76,18	15,41	Alcool	6,45 Classe ASA 1/2 12 /19
Taille (cm)	165,16	8,99	Caféine	38,71 Caucasiens / Afrique du Nord 31/0
BMI	27,8	4,33	Mandarines	3,23
Albuminémie (g/l)	36,16	4,36	Pamplemousse	3,23
SCR (μmol/l)	67,92	18,21	M. inducteurs	16,13
			M. inhibiteurs	6,45

Tableau 6. Principales caractéristiques des sujets de l'étude.

1.2.2. Données per-opératoires

	Moyenne	Ecart-type		N
Durée totale de l'anesthésie (h)	1,85	0,97	Problèmes techniques	10
Dose de propofol (mg)	179,35	67,47	-Difficultés de perfusion	4
Dose totale d'alfentanil (mg)	6,9	2,5	-Difficultés de prélèvement	2
Dose horaire d'alfentanil (mg/h)	3,4	0,8	-Autres	7
Durée de garrot (h) (N = 7)	119	51	Deux VVP sur le même bras	6
			Mouvement per-anesthésique	6

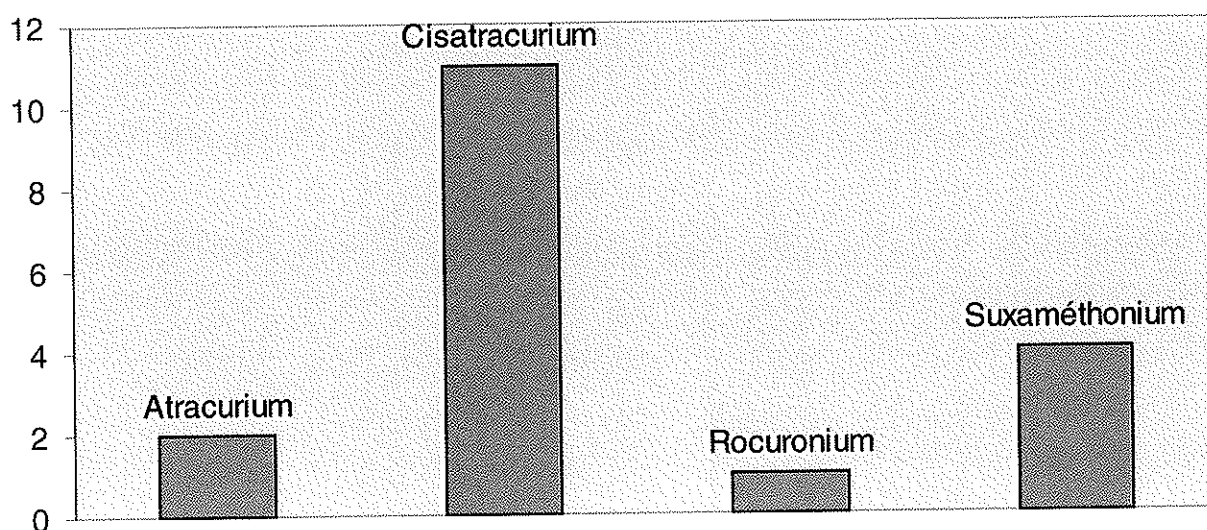
Tableau 7. Données per-opératoires.

Lors de l'induction, 19 patients ont reçu des curares :

- deux sujets de l'atracurium ;
- onze sujets du cisatracurium ;
- un sujet du rocuronium ;
- quatre sujets du suxaméthonium uniquement pour faciliter l'intubation.

A noter que 8 patients ont été décurarisés en fin d'intervention (atropine + prostigmine).

Figure 12. Répartition des curares reçus.



Les problèmes techniques regroupaient :

- un problème lié au matériel (cuve de desflurane non branchée nécessitant de maintenir la narcose par une réinjection de diprivan (30mg) le temps que la cuve chauffe) ;

- une erreur de dilution de l'alfentanil détectée en post-opératoire seulement (la patiente a reçu double dose sans répercussion clinique cependant) ;
- une intubation difficile non prévue survenue au décours d'un échec d'utilisation de masque laryngé ;
- une reprise chirurgicale pour hémopéritoine avant le prélèvement T6H. A noter que du sufentanil (15 μ) a été utilisé. Parmi les autres drogues utilisées au cours de cette reprise, nous avons également de l'étomidate (40mg), de la célocurine (100mg), de l'atracrium (50mg) et l'entretien de la narcose a été fait par du sévoflurane ;
- trois chutes tensionnelles importantes dont une avec l'alfentanil seul (avant l'induction au propofol) ;
- enfin, les problèmes liés aux prélèvements qui seront décrits plus bas.

Six patients ont eu des mouvements au décours de l'induction : cinq à l'intubation, et un lors du problème de cuve de desflurane. Dans tous les cas, les mouvements ont été associés à une augmentation du BIS au dessus de 60. Aucun des patients n'a gardé de souvenir de cet évènement.

La durée de la période précédant l'incision (en moyenne 31 min, extrêmes 8 et 72min) a nécessité des modifications de cible avant l'incision chez cinq sujets. Cette période, marquée par l'absence de stimulations nociceptives, a nécessité l'allègement de l'anesthésie et de l'analgésie.

Les paramètres de surveillance initiaux (PAS, FC et BIS) étaient mesurés après l'injection de midazolam, et avant l'induction.

La classe « instabilité hémodynamique » prenait en compte les évènements survenus entre l'incision et la fin de l'intervention. A noter que huit patients ont eu une hypotension immédiatement après l'induction ou pendant l'attente prolongée du début de la chirurgie et n'ont pas été inclus dans ce groupe. Un patient a eu une bradycardie isolée à 36pl/min sur un bigéminisme (chute de 62% par rapport à sa FC initiale) qui a motivé l'administration d'atropine et la perfusion de 3 gr. de sulfate de magnésium.

	Moyenne	Ecart-type
PAS initiale	138,68	19,27
FC initiale	72,90	13,89
BIS initial	95,35	7,86
PAS maximum	129,43	21,69
PAS minimum	82,6	16,30
FC maximum	102,8	130,38
FC minimum	49,5	7,27
BIS maximum	54,32	9,67
BIS minimum	28,79	7,59
C° alfentanil maximale	155,17	30,89
C° alfentanil minimale	96,90	25,93

Tableau 8. Paramètres de surveillance per-opératoire.

	N
Instabilité hémodynamique	8
Utilisation drogues vaso-actives	17
- Ephédrine	14
- Atropine	1
- Néosynéphrine	0
- Ephédrine+atropine	2

Tableau 9. Analyse de l'instabilité hémodynamique.

Il a été réalisé en moyenne par patient 0,5 adaptations de la concentration cible d'alfentanil après l'incision. 21 patients n'ont eu besoin d'aucune adaptation, 7 sujets ont nécessité une adaptation, trois sujets deux adaptations, et un seul sujet trois adaptations.

1.2.3. Données post-opératoires

10 sujets sur les 31 seulement ont présenté des douleurs post-opératoires. Tous les sujets ont reçu 1g de paracétamol en per-opératoire, 24 sujets ont reçu du kétoprofène, 11 du néfopam et 13 du tramadol. 12 patients ont bénéficié d'une ALR effectuée avant le réveil complet. 5 sujets ont eu besoin de morphine en salle de réveil en titration mais sans besoin ultérieur sur les 24 heures suivantes ; 9 sujets ont reçu de la morphine en PCEA (Patient Controlled Epidural Analgesia), un sujet en rachianesthésie.

	Moyenne	Ecart-type	Mini	Maxi
Reprise de la ventilation spontanée (min)	10	5	1	26
PetCO2 à l'arrêt des drogues (mmHg)	35	6	25	56
Réveil (min)	17	12	5	67
Extubation (min)	15	7	5	34
Réponse verbale (min)	29	14	7	72
Apparition de la douleur (min) (N = 10)	48	24	20	87
1ère dose de morphine (min) (N = 5)	52	27	21	92
Dose totale de morphine en SSPI (mg) (N = 4)				
1 donnée manquante	7	2	4	10

Tableau 10. Données post-opératoires.

1.2.4. Données sur les prélèvements effectués

Parmi les problèmes techniques, les six voies veineuses ont dû être posées sur le même bras dans deux cas pour une tumorectomie avec curage droit, dans un cas pour tumorectomie avec ganglion sentinelle, dans deux cas pour une chirurgie de l'épaule et dans un cas pour chirurgie reconstructrice sur une main avec prélèvement tendineux sur le bras controlatéral (dans ce cas les voies veineuses ont été posées sur une jambe, l'autre jambe étant laissée libre en cas de nécessité de prélèvement tendineux également).

Les difficultés de prélèvements sont survenues dans les deux cas après l'induction : dans un des cas, tous les prélèvements ont été faits par ponction, dans l'autre cas, une fragilité veineuse non détectée en préopératoire a rendu impossible tout prélèvement (pour cette patiente, aucun dosage n'a donc été possible). Aucun prélèvement n'a été fait sur la voie d'injection de l'alfentanil pour l'ensemble des 31 sujets.

En ce qui concerne les prélèvements T3 et T6H, faits en post-opératoire dans le service hébergeant le malade, T3 n'a pas été effectué dans 4 cas (oubli des infirmières non ou mal sensibilisées au protocole) et ces 4 cas ont eu lieu au CHU ; T6H n'a été oublié que dans un seul cas au CHU chez un patient n'ayant pas eu T3 également.

En ce qui concerne les dosages, ces derniers ont été effectués au mois de septembre dans le service de pharmacologie du CHU, T6H n'a pu être dosé dans 2 cas en raison d'une quantité insuffisante de sang prélevé ; tous les prélèvements pour un patient ont été égarés, les dosages n'ont donc pas été faits.

2. Cadre d'application du nouveau modèle

Concernant le terrain du patient, les patients de l'étude initiale avaient une consommation de caféine et d'alcool plus importante ($p < 0,0001$ et $p = 0,003$ respectivement), leur albuminémie était significativement plus basse ($p = 0,04$).

Concernant les données initiales, il n'existait pas de différence entre les deux échantillons pour les valeurs de pression artérielle, fréquence cardiaque et BIS initiaux.

Concernant le déroulement de l'anesthésie, la durée de l'AG était significativement plus courte pour les patients endormis lors de l'évaluation prospective du nouveau modèle ($p = 0,001$). La dose de propofol qui leur était administré était significativement plus basse ($p = 0,03$), ils ont tous reçu du desflurane ($p = 0,0001$ - pas de sévoflurane comme dans l'étude initiale où son utilisation avait été rendue nécessaire par rupture de stock de desflurane). Ils étaient curarisés plutôt avec du cis atracurium que de l'atracurium ($p < 0,0001$ et $p = 0,0001$ respectivement) et ont plus souvent été antagonisés pour les curares ($p = 0,0002$). Ils ont reçu significativement moins de colloïdes ($p = 0,0003$) mais certainement en partie car il y avait plus de chirurgie orthopédique lourde (prothèses) dans l'étude initiale ($p = 0,01$). A noter que sur le plan des problèmes techniques, de perfusion ou de prélèvement il n'y avait pas de différence significative.

3. Performances du nouveau modèle

Pour évaluer les performances de ce modèle, nous appliquons les formules décrites précédemment à partir des erreurs de prédictions pour définir le biais et l'imprécision du modèle. Ainsi pour chaque patient inclus ayant eu les dosages, nous avons calculé, d'après le couple de valeurs C_m et C_p , les PE.

L'erreur moyenne est de $40 \pm 67 \%$. Le biais et l'imprécision sont respectivement de 23% et 32% .

En comparaison avec les modèles étudiés lors de l'étude initiale, les résultats obtenus prospectivement pour ce nouveau modèle se rapprochent de ceux du modèle ayant comme covariable le poids et le sexe et sont plus satisfaisants que ceux obtenus avec le modèle de

Scott (tableau 11). A noter que bien que la moyenne des PE soit un peu plus élevée, l'écart type lui a diminué.

		Moyenne PE	Ecart-Type PE	Max PE	Mini PE	Biais (médiane PE)	Imprécision (médiane valeur absolue PE)
Modèle Scott	de	81,23	164,19	1854,45	-64,50	38,86	40,96
Modèle covariable	sans	54,57	95,27	1031,77	-56,40	32,48	36,83
Modèle poids sexe	avec	33,34	84,20	906,72	-68,56	12,80	25,53
Modèle poids sexe et génotype	avec	26,45	81,99	934,25	-67,72	6,77	25,05
Evaluation prospective modèle poids sexe		40,06	67,73	364,29	-43,83	23,54	32,16

Tableau 11. Comparaison valeurs prédites et mesurées dans les différents modèles.

4. Evaluation de la sécurité d'utilisation

4.1. Modalité d'administration de l'alfentanil

	Phase 1		Phase 2		p
	Moyenne	Ecart-type	Moyenne	Ecart-type	
Nbre adaptations alfentanil	3,6	3,3	0,5	0,8	< 0,0001
Alfentanil (mg)	7,6	4,3	6,9	2,5	0,90
Alfentanil (mg/h)	2,9	1,2	3,4	0,8	0,07
Cible maximum alfentanil (ng/ml)	182,7	66,9	155,2	30,9	0,07
Cible minimum alfentanil (ng/ml)	86,6	24,9	96,9	25,9	0,06

Tableau 12. Données concernant l'alfentanil.

Malgré une durée d'anesthésie plus courte la dose d'alfentanil administrée n'était pas différente de celle de l'étude initiale, la dose horaire aurait tendance à être un peu plus élevée. Pour les cibles maximum et minimum, il existe aussi une tendance avec une cible maximum un peu moins élevée et une cible minimum un peu plus haute. Par contre, le nombre d'adaptations nécessaires est significativement plus bas (tableau 12).

Il n'y avait pas de différence significative pour les mouvements observés au cours de l'anesthésie (12 vs 19%, $p = 0,35$).

4.2. Retentissement hémodynamique per-opérateur

	Phase 1		Phase 2		p
	Moyenne	Ecart-type	Moyenne	Ecart-type	
PAS max (mmHg)	134,7	24,8	129,4	21,7	0,29
FC max (pls/min)	80,4	14,8	79,5	15,9	0,76
BIS max	57,0	11,8	55,1	10,4	0,43
PAS mini (mmHg)	84,3	11,0	82,6	16,3	0,52
FC mini (pls/min)	54,2	9,8	49,5	7,2	0,017
BIS mini	36,2	10,5	28,8	7,6	0,0007
Ephédrine (mg)	11,1	6,3	18,4	12,8	0,05
Atropine (mg)	0,8	0,2	0,9	0,1	0,65

	Phase 1	Phase 2	
Chute TA à l'induction ou avant incision N / O	76 / 19	23 / 8	0,61
Instabilité hémodynamique N / O	78 / 17	23 / 8	0,43
Drogues vasoactives N / O	52 / 43	14 / 17	0,35
Ephédrine N / O	64 / 31	15 / 16	0,06
Phényléphrine N / O	94 / 1	31 / 0	0,99
Atropine N / O	77 / 18	28 / 3	0,28

Tableau 13. Données hémodynamiques.

En comparaison à l'étude initiale, il n'y avait pas plus d'instabilité hémodynamique ou de drogues vasoactives utilisées lors de l'évaluation prospective du nouveau modèle. Seuls la fréquence cardiaque minimale et le BIS minimum étaient significativement plus bas, sans que cela ait nécessité des adaptations supplémentaires au niveau des cibles d'alfentanil ou une utilisation plus importante d'atropine.

	p
Age	0,59
Poids	0,35
Sexe	0,99
Classe ASA	0,01
Durée AG	0,86
Dose de propofol	0,61
Garrot	0,64
Dose alfentanil	0,65
Nombre d'adaptations alfentanil	0,42
Concentration maximale alfentanil	0,74
Concentration minimale alfentanil	0,20
PAS max (mmHg)	0,33
FC max (pls/min)	0,68
BIS max	0,63
PAS mini (mmHg)	0,05
FC mini (pls/min)	0,71
BIS mini	0,95

Tableau 14. Facteurs influençant l'hémodynamique.

En recherchant les différences chez ces patients ayant présenté une instabilité hémodynamique per-opératoire, le seul facteur retrouvé est la classe ASA : tous les patients étaient de classe ASA 2. Cette donnée était déjà retrouvée lors de l'étude initiale (16 patients ASA 2 et 1 seul ASA 1).

4.3. Délai de réveil

Aucune différence significative n'était observée avec l'étude initiale concernant le délai de réveil (ouverture des yeux à l'appel) ni aucune autre des phases observables en salle de réveil. La PCO₂ au moment de l'arrêt de l'alfentanil et des halogénés n'était pas corrélée au délai de réveil ($p = 0,61$) (tableau 15).

	Phase 1		Phase 2		p
	Moyenne	Ecart-type	Moyenne	Ecart-type	
PCO2 finale	34,3	2,1	35,6	6,6	0,54
Délai reprise ventilation spontanée (min)	8,7	7,5	8,6	4,8	0,53
Délai ouverture yeux à l'appel (délai réveil) (min)	18,7	13,6	14,5	8,1	0,15
Délai ouverture spontanée yeux (min)	27,0	20,2	22,7	12,8	0,47
Délai extubation (min)	20,1	15,6	13,8	6,5	0,06
Délai réponse verbale (min)	31,3	20,0	25,8	12,0	0,32

Tableau 15. Données sur la phase de réveil.

Lors de l'étude initiale les 10% des patients qui se réveillaient le plus tardivement avaient un délai de réveil supérieur à 33 minutes. Lors de l'évaluation prospective du nouveau modèle seul un patient s'est réveillé après 33 minutes (p = 0,29). Les 3 patients (10%) s'étant réveillé le plus tardivement se sont réveillés à 30, 31 et 34 minutes.

4.4. Délai d'apparition de la douleur

	Phase 1		Phase 2		p
	Moyenne	Ecart-type	Moyenne	Ecart-type	
Délai apparition douleur (min)	47,7	53,1	29,1	17,7	0,30
Délai administration première dose de morphine (min)	48,3	53,1	31,2	28,6	0,48
Morphine (mg) (N = 10)	9,2	5,7	6,6	3,0	0,45

	Phase 1	Phase 2	p
Pas de morphine sur 24h N / O	68 / 27	10 / 21	< 0,0001
PCA N / O	61 / 34	27 / 2	0,0021
ALR N / O	67 / 28	19 / 12	0,33
Paracétamol N / O	2 / 93	0 / 31	0,99
Néfopam N / O	36 / 59	20 / 11	0,01
Kétoprofène N / O	37 / 58	7 / 24	0,09
Contramal N / O	95 / 0	18 / 13	< 0,0001

Tableau 16. Données sur la douleur.

Il n'existait pas de différence significative en terme de délai d'apparition de la douleur ni de délai de première dose de morphine (tableau 16).

Néanmoins l'interprétation est délicate car les patients n'ont pas été pris en charge de la même manière pour la prévention de la douleur post opératoire par rapport à l'étude initiale. Ainsi si le taux d'ALR n'était pas différent de celui de l'étude initiale, aucune ALR centrale n'a été réalisée alors que des rachianesthésies et des péridurales ont été réalisées en per-opératoire dans la partie "évaluation prospective". Les patients de l'étude initiale ont plus souvent reçu de la morphine (selon le protocole de l'étude) et du néfopam et il y a eu plus de PCA. Tandis que le contramal n'a été utilisé que dans la partie "évaluation prospective".

4.5. Analyse des concentrations d'alfentanil post opératoire et conséquences

Lors de l'évaluation prospective du modèle, seul un patient a présenté un rebond de concentration d'alfentanil contre cinq dans l'étude initiale ($p = 0,63$). Ce patient a présenté une concentration à 109 ng/ml d'alfentanil 28 minutes après l'arrêt de la perfusion sans qu'aucun signe clinique n'ait été constaté (figure 13).

A l'ouverture spontanée des yeux, onze patients ont des concentrations d'alfentanil supérieures à 75 ng/ml (valeur donnée comme seuil d'ouverture des yeux dans le logiciel Stanpump™). Trois heures après l'arrêt, trois patients ont encore des concentrations d'alfentanil supérieures à 50 ng/ml.

Aucun patient n'a présenté de signe clinique de surdosage en morphinique en post opératoire dans la partie "évaluation prospective".

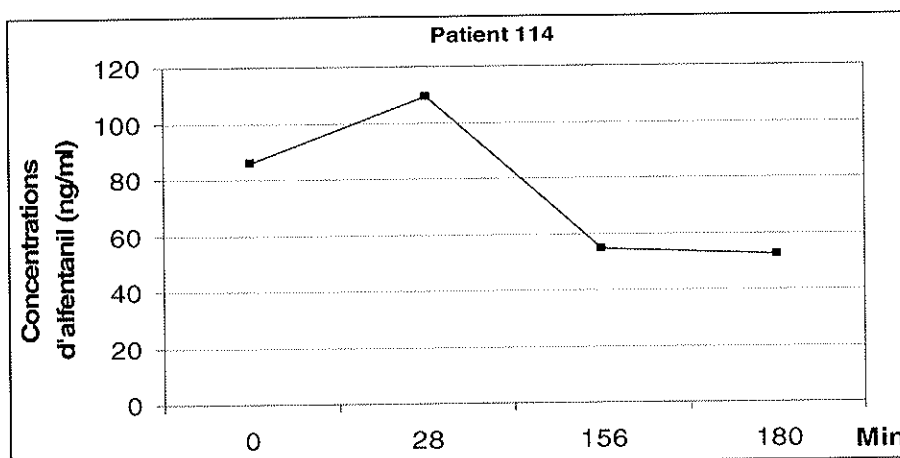
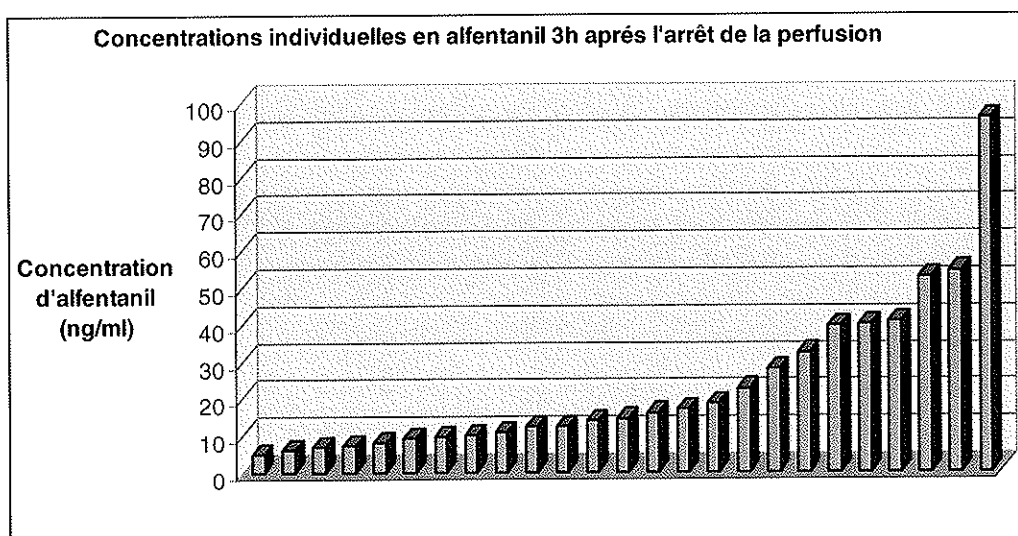
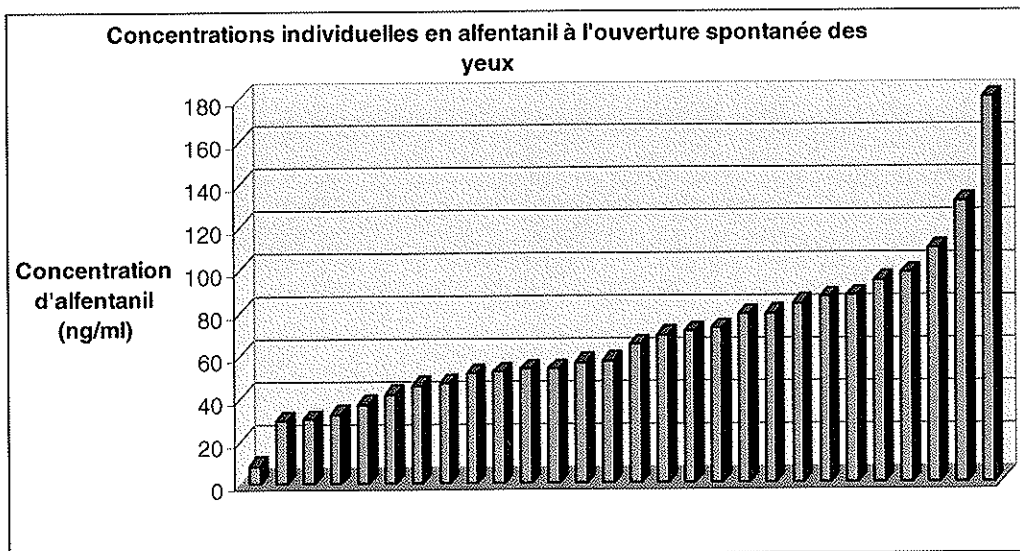


Figure 13. Evolution des concentrations d'alfentanil après arrêt de la perfusion chez le seul patient ayant présenté un rebond

	Arrêt alfentanil	Ouverture spontanée des yeux	3h après arrêt
Moyenne	79,51	67,82	23,18
Ecart-type	38,39	34,76	21,08
Maximum	204,65	179,96	95,67
Minimum	12,92	8,26	4,71

Tableau 17. Moyenne des concentrations d'alfentanil mesurées à l'arrêt de la perfusion, à l'ouverture spontanée des yeux et 3h après l'arrêt



Figures 14 & 15. Evolution des concentrations individuelles d'alfentanil.

DISCUSSION

DISCUSSION

L'administration d'alfentanil en perfusion continue a fait l'objet d'un très petit nombre d'études, en majorité sur des effectifs réduits, voire uniquement dans des conditions expérimentales. S'agissant d'études anciennes, majoritairement publiées avant 1995, elles ne permettent pas d'évaluer totalement le retentissement clinique des variations phénotypiques ou génotypiques des CYP 3A4 et 3A5^{43, 46, 48, 51}. En outre, contrairement au rémifentanil, peu d'études d'intérêt essentiellement clinique ont été réalisées⁵² et aucun modèle n'est actuellement commercialisé. Ceci fait l'originalité de ce travail, mais offre par là même, peu de possibilités de confrontation aux résultats publiés.

L'objectif principal a été atteint, l'évaluation des performances du modèle a été possible et elles sont acceptables avec un biais à 23% et une évaluation satisfaisante des concentrations mesurées par 68% des prédictions. Il faut noter que, même si par rapport à l'évaluation de ce modèle faite par modélisation, le biais et l'imprécision sont plus élevés (23 vs 13% pour le biais et 32 vs 25% pour l'imprécision) le range des erreurs de prédictions (PE) a nettement diminué passant de [-68 à 907 %] à [-44 à 364 %], ce qui est aussi un reflet de la performance du modèle. Ce travail prospectif suggère que ce nouveau modèle mathématique pour l'administration de l'alfentanil, développé au CHU de Limoges, est approprié pour l'AIVOC.

L'étude de Raemer et al.⁴³, rapporte, après administration prospective d'alfentanil suivant le modèle de Maitre chez 40 malades, administration prospective suivant le modèle de Scott chez 11 malades et calcul pour modélisation avec le modèle de Scott³⁵ sur les 40 premiers malades, que le modèle de Maitre n'est pas approprié pour l'utilisation en AIVOC puisque le biais est supérieur à 50% avec une imprécision du même ordre et des PE très importants notamment lors des changements de concentration cible. Le modèle de Scott semblait plus performant puisque le biais était de l'ordre de 2 % et l'imprécision de 18 %, que les données considérées soient celles obtenues après administration prospective d'alfentanil selon le modèle de Scott chez 11 patients ou bien les données obtenues après remodelisation chez les 40 autres patients³⁵. Il n'est pas précisé s'il s'agit du modèle ajusté au poids ou non.

Dans l'étude de Barvais et al., 8 patients recevaient de l'alfentanil en AIVOC selon le modèle de Maitre et les données étaient ensuite remodelisées selon d'autres modèles dont ceux de Maitre, Schuttler et Scott (pas de précision là non plus sur l'utilisation ou non du modèle ajusté au poids). Les biais étaient respectivement de 56, 78 et - 26 % et l'imprécision de 57, 78 et 33 %. Dans la discussion, ils rapportent qu'il était jugé comme acceptable une imprécision (MDAPE) de 20 à 40 % et une dispersion du biais (MDPE) de -35 à 35 % pour les 10^{èmes} et 90^{èmes} percentiles respectivement ⁶.

Jenstrup et al. ont conclu que le modèle de Maitre n'était pas assez précis pour administrer l'alfentanil en AIVOC car chez 14 malades la concentration moyenne d'alfentanil prédite était significativement plus basse que celles qui étaient mesurées lors des prélèvements ⁵³

Le modèle de Schuttler ⁵⁴ a aussi été évalué dans une étude publiée par Ausems et al. ⁴⁶ avec un biais allant de - 5 à - 18 % dans les trois groupes d'une dizaine de patients étudiés et l'imprécision de 22 à 32 %, ainsi que dans une étude publiée par Schuttler et al. où la moyenne des ratios [concentration mesurée sur concentration prédite] était de 1,01 (20 patients inclus) faisant conclure à un résultat optimal ⁵⁵.

Une difficulté supplémentaire à la non homogénéité des études, concernant les modèles utilisés, le nombre de sujets plus ou moins important et les données obtenues prospectivement ou remodelisées, est l'utilisation d'outils d'évaluation non homogène entre les études. Ainsi pour les études publiées par Raemer, Barvais et Ausems les PE sont calculés par le rapport $(C_m - C_p)/C_p$ mais ensuite le biais et l'imprécision correspondaient respectivement à la médiane des PE et à la médiane des valeurs absolues des PE pour Raemer et Barvais ; à la somme des PE sur le nombre de mesures par patient et à la somme des valeurs absolues des PE sur le nombre de mesures par patient pour Ausems. Dans ce dernier cas il s'agit alors de moyennes et non de médianes. Schuttler et al. ont choisi de considérer la moyenne des ratios concentration mesurée sur concentration prédite. Il devient donc extrêmement difficile de comparer les résultats de ces études.

C'est pour ces raisons que les résultats obtenus prospectivement ont été comparés à ceux obtenus lors de l'étude initiale soit avec les résultats prospectifs lors de l'utilisation du modèle de Scott ajusté au poids, soit avec ceux obtenus par modélisation lors de la création et de l'évaluation des nouveaux modèles. Pour évaluer ces données la formule des PE choisie est différente de celle de la littérature mais il s'agit de comparer la concentration prédite à la concentration mesurée et non pas l'inverse comme il était fait dans les études précédentes ^{6, 43}.

⁴⁶. Par ailleurs, l'évaluation du modèle de Scott a été faite prospectivement chez 95 patients soit plus du double du nombre de sujets de la plus grosse étude présenté jusque là dans la littérature.

Le modèle utilisé est différent de ceux publiés jusque là pour plusieurs raisons : il a été développé chez un grand nombre de patients (95 contre 6, 7 et 45 patients pour les modèles de Scott, Schuttler et Maitre respectivement) qui recevaient de l'alfentanil en perfusion continue et non pas simplement après administration d'un bolus ^{7, 8, 35, 41, 54}; avec une anesthésie relativement standardisée contrairement aux patients de l'étude de Maitre qui étaient issus de 5 études différentes ; c'est un modèle à deux compartiments et non pas trois (dans la littérature, des modèles à deux ou à trois compartiments ont été décrits, avec dans tous les cas une variabilité interindividuelle importante pouvant atteindre 48% pour la clairance et 33% pour le volume central dans le modèle de Maitre ajusté au poids et à l'âge par exemple) ^{7, 8, 35, 41}; les covariables considérées étaient soit "classiques" comme le poids et le sexe qui sont aussi utilisées dans le modèle de Maitre soit plus "innovantes" comme les génotypes des CYP 3A4 et 3A5. Au fur et à mesure de la construction du modèle, le biais et l'imprécision diminuent, passant respectivement de 39 à 7 % et de 41 à 25 % entre le modèle de Scott ajusté au poids évalué prospectivement et le modèle final associant les quatre covariables retenues. Néanmoins, le génotypage n'étant pas réalisable en routine c'est le modèle avec le poids et le sexe comme covariables qui a été choisi pour l'évaluation prospective. Cette dernière montre un biais et une imprécision plus élevés que ceux obtenus lors de la modélisation (23 vs 13% et 32 vs 25 %) mais qui restent inférieurs à ceux du modèle sans covariable (23 vs 32 % et 32 vs 36 %) et à ceux du modèle de Scott ; et qui sont dans les ranges jugés acceptables dans les études publiées ^{6, 43}.

Lors de l'étude initiale, la sécurité de l'administration d'alfentanil en AIVOC semblait satisfaisante. 20 % des patients avaient eu une chute de tension à l'induction ou pendant l'attente de l'incision et 17 % avaient présenté une instabilité hémodynamique, se traduisant par une chute de pression artérielle systolique isolée, due dans la moitié des cas à une cause chirurgicale sans qu'il y ait de conséquences graves, ni de difficulté à contrôler la pression artérielle à l'aide de vasopresseurs simples comme l'éphédrine. Seul 1 sujet sur 95 avait présenté des signes cliniques de surdosage en morphinique en post opératoire et les cinq patients ayant présenté un rebond dans les concentrations d'alfentanil après la fin de la perfusion n'avaient présenté aucun signe clinique. Par rapport aux données de la littérature,

une accumulation d'alfentanil pouvait être crainte chez les sujets présentant un phénotype du CYP 3A4 hypofonctionnel soit environ 10 % des sujets ⁴⁷, pourtant seul 1 sujet a présenté des signes cliniques de surdosage.

Lors de l'évaluation prospective du nouveau modèle il n'y avait pas plus d'instabilité hémodynamique ou de drogues vasoactives utilisées malgré une dose totale et horaire d'alfentanil un peu plus élevées. Comme dans la phase initiale, la classe ASA 2 était majoritaire chez les patients présentant une chute de pression artérielle. Aucun patient n'a présenté de signe clinique de surdosage morphinique et seul un patient a présenté un rebond de concentration d'alfentanil. Ces données sont rassurantes quand à la sécurité d'utilisation de ce nouveau modèle et le nombre d'adaptations nécessaires significativement plus bas est en faveur d'une facilité d'utilisation.

Le délai de réveil était le critère principal de jugement de l'étude initiale. Le délai moyen était de 19 minutes et les 10% de sujets se réveillant le plus tard avaient un délai de réveil supérieur à 33 min. Le délai entre l'arrêt des anesthésiques et le réveil est une période critique nécessitant une surveillance attentive. Un sujet ayant un délai de réveil allongé mobilise une infirmière et son séjour en salle de réveil sera plus long. Lors de l'évaluation prospective du modèle, le délai de réveil moyen était de 14 minutes sans différence significative avec l'étude initiale. Un seul patient avait un délai de réveil de plus de 33 minutes et trois se sont réveillés au delà d'une demi-heure. Ces données sont d'autant plus rassurantes pour l'utilisation de ce nouveau modèle si l'on considère que le délai de réveil avait tendance à être plus court et que la dose d'alfentanil avait tendance à être plus élevée par rapport à l'étude initiale. Néanmoins, le nombre de sujets n'était peut être pas suffisant pour obtenir des sujets variants.

Malgré une prise en charge de l'analgésie différente, le délai d'apparition de la douleur post-opératoire était comparable entre la phase initiale et l'évaluation prospective du nouveau modèle. Le délai d'élimination de l'alfentanil augmentant en fonction de la durée de perfusion (notion de demi vie contextuelle) ¹, dans la majorité des cas, après perfusion continue, il persiste une concentration résiduelle qui suffit à assurer l'analgésie, et les antalgiques postopératoires peuvent n'être débutés dans ce cas qu'en salle de réveil ⁵⁶. Cette analgésie résiduelle a été constatée lors des deux phases avec des délais moyens d'apparition de la douleur respectivement de 48 et 29 minutes. La moyenne plus basse constatée lors de l'évaluation prospective du nouveau modèle peut être expliquée simplement par le fait que la durée de perfusion était significativement plus courte. Au cours des deux phases, aucun

phénomène d'hyperalgésie morphinique n'a été noté contrairement à ce qui peut se passer avec le rémifentanil⁴.

Parmi les points forts de ce travail, nous pouvons d'abord citer le fait que cette étude réactualise l'utilisation de l'alfentanil en AIVOC, les dernières évaluations datant des années 1990^{6, 43, 53}. De plus, il s'agit d'un travail prospectif conduit sur deux sites en Haute-Vienne qui a le mérite de réintroduire l'utilisation de l'alfentanil sur d'autres types d'interventions que celles pour lesquelles il est habituellement utilisé en utilisant la perfusion continue et non pas l'administration en bolus.

Par ailleurs, la base Priméa[®] est disponible sur plusieurs sites au CHU et le nouveau modèle pour l'alfentanil pourrait y être installé à la demande si son utilisation en dehors des conditions expérimentales était permise. L'analgésie résiduelle constatée est un avantage considérable lorsque, pour des raisons logistiques, l'analgésie n'a pu être instaurée avant le réveil, et aussi, car il n'existe pas d'hyperalgésie morphinique comme avec le rémifentanil. Elle permet de mettre en place une analgésie complémentaire, locorégionale par exemple, et dans le contexte d'un CHU, elle donne un laps de temps intéressant dans le cadre de l'enseignement pourvu aux internes en formation.

La plupart des biais identifiés ont été évités, il reste cependant des points difficilement contournables :

- le petit effectif, bien que la plupart des autres modèles ait été évalué avec parfois moins de sujets ;
- les inclusions sur le deuxième site, qui était un hôpital périphérique, se révélaient plus spartiates du fait de la taille de l'hôpital, et des critères mêmes d'inclusion dans l'étude ;
- les prélèvements T3 et T6H, étaient faits de manière très inconstante au CHU puisque, selon la chirurgie, s'agissant de services différents, donc d'infirmières différentes, ces dernières étaient moins sensibilisées au protocole de l'étude et avaient tendance à oublier ou à décaler les prélèvements prévus, contrairement à l'hôpital périphérique où il n'y avait qu'un seul service de chirurgie où toutes les infirmières étaient au courant du protocole ;
- les protocoles d'analgésie à l'hôpital de Saint-Junien étant très encadrés, avec notamment réalisation d'ALR en pré ou per-opératoire de manière quasi systématique, il apparaissait difficile et peu éthique pour la plupart des praticiens de surseoir cette

analgésie pour estimer un délai « pur » d'apparition de douleur. De même, le néfopam était peu utilisé à Saint-Junien ; l'association usuelle n'étant pas paracétamol + néfopam mais paracétamol + tramadol qui est un antalgique central, analogue de la codéine et agissant sur les mêmes récepteurs que la morphine, par contre sans action sur le CYP 3A4. Ainsi, l'apparition de la douleur était peut être décalé dans le groupe paracétamol / tramadol, par rapport au groupe paracétamol / néfopam.

- les 2 VVP ont dû être posées du même côté chez 6 malades ce qui a pu fausser les prélèvements, bien que toutes les précautions aient été prises pour tenter de mettre les voies veineuses sur 2 veines parallèles et non pas l'une en amont ou en aval de l'autre. Néanmoins, le même problème avait aussi été rencontré lors de la phase initiale de l'étude ;
- notre série a inclus uniquement des sujets caucasiens ; bien que la différenciation de métabolisme chez des patients d'ethnie différente n'ait pas été un des objectifs, il peut s'agir ici d'un biais de sélection ; cependant, l'échantillon reste représentatif de la population en Haute-Vienne et dans la phase initiale c'était aussi le cas ;
- enfin, un éventuel relargage secondaire d'alfentanil a pu avoir lieu chez les 7 malades ayant eu besoin d'un garrot en per-opératoire et chez les 17 malades ayant reçu des médicaments vasoconstricteurs, puisque il a pu y avoir une séquestration mécanique d'alfentanil. Là encore il n'existait pas de différence avec la phase initiale et seul 1 patient a présenté un rebond en post opératoire. Par ailleurs, le choix avait été fait de se mettre en situation clinique pour créer et évaluer ce nouveau modèle afin qu'il soit utilisable dans le plus grand nombre de situations.

Le nouveau modèle présente des performances acceptables selon les données de la littérature et nettement meilleures que celles du modèle de Scott évalué prospectivement dans une grande série de patients. Il présente également une sécurité d'utilisation satisfaisante.

CONCLUSION

CONCLUSION

Le nouveau modèle pour l'administration d'alfentanil en AIVOC, évalué prospectivement dans une grande série de patients, présente des performances acceptables selon les données de la littérature, avec un biais à 23% et une imprécision de 32%. Elles sont nettement meilleures que celles du modèle de Scott appliqué à la première série de malades qui présente un biais à 38% et une imprécision à 40%.

Il présente une sécurité d'utilisation, tant en termes de délai de réveil, que d'apparition de la douleur, que de risque de surdosage cliniquement parlant ou que de données hémodynamiques.

L'utilisation en pratique courante de ce nouveau modèle paraît tout à fait envisageable avec les avantages qu'une analgésie résiduelle peut offrir.

L'amélioration de ce modèle passerait par l'inclusion du génotype des CYP 3A4/5 comme covariable supplémentaire, ce qui à l'heure actuelle n'est pas possible en routine, mais les progrès biologiques permettent d'entrevoir à l'avenir, un test rapide, réalisable au lit du malade, permettant d'intégrer cette donnée.

BIBLIOGRAPHIE

1. Hughes MA, Glass PS, Jacobs JR. Context-sensitive half-time in multicompartment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. *Anesthesiology* 1992;76(3):334-41.
2. Hatton F TL, Maujol L, N'Doye P, Vourc'h G, Desmonts JM, Otteni JC, Scherpereel P. Enquête épidémiologique sur les accidents d'anesthésie. Premiers résultats. *Ann Fr Anesth Réanim* 1983;2 331-86
3. Ministère des affaires sociales dlsedlv. Décret n°94-1054 du 5 décembre 1994 relatif aux conditions techniques de fonctionnement des établissements de santé en ce qui concerne la pratique de l'anesthésie et modifiant le code de la santé publique (troisième partie : décrets) NOR : SPSH9403474D. In: *Journal officiel de la République française*; 1994.
4. Guignard B, Bossard AE, Coste C, et al. Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanyl increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology* 2000;93(2):409-17.
5. Ferrier C, Marty J, Bouffard Y, Haberer JP, Levron JC, Duvaldestin P. Alfentanil pharmacokinetics in patients with cirrhosis. *Anesthesiology* 1985;62(4):480-4.
6. Barvais L, Cantraine F, D'Hollander A, Coussaert E. Predictive accuracy of continuous alfentanil infusion in volunteers: variability of different pharmacokinetic sets. *Anesthesia and analgesia* 1993;77(4):801-10.
7. Maitre PO, Ausems ME, Vozeh S, Stanski DR. Evaluating the accuracy of using population pharmacokinetic data to predict plasma concentrations of alfentanil. *Anesthesiology* 1988;68(1):59-67.
8. Maitre PO, Vozeh S, Heykants J, Thomson DA, Stanski DR. Population pharmacokinetics of alfentanil: the average dose-plasma concentration relationship and interindividual variability in patients. *Anesthesiology* 1987;66(1):3-12.
9. Lemmens HJ, Burm AG, Bovill JG, Hennis PJ, Gladines MP. Pharmacodynamics of alfentanil. The role of plasma protein binding. *Anesthesiology* 1992;76(1):65-70.
10. Meuldermans W, Van Peer A, Hendrickx J, et al. Alfentanil pharmacokinetics and metabolism in humans. *Anesthesiology* 1988;69(4):527-34.
11. Kharasch ED, Jubert C, Senn T, Bowdle TA, Thummel KE. Intraindividual variability in male hepatic CYP3A4 activity assessed by alfentanil and midazolam clearance. *Journal of clinical pharmacology* 1999;39(7):664-9.
12. Yun CH, Wood M, Wood AJ, Guengerich FP. Identification of the pharmacogenetic determinants of alfentanil metabolism: cytochrome P-450 3A4. An explanation of the variable elimination clearance. *Anesthesiology* 1992;77(3):467-74.
13. Kharasch ED, Thummel KE. Human alfentanil metabolism by cytochrome P450 3A3/4. An explanation for the interindividual variability in alfentanil clearance? *Anesthesia and analgesia* 1993;76(5):1033-9.
14. Shafer A, Sung ML, White PF. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of alfentanil infusions during general anesthesia. *Anesthesia and analgesia* 1986;65(10):1021-8.
15. Henthorn TK, Avram MJ, Krejcie TC. Alfentanil clearance is independent of the polymorphic debrisoquin hydroxylase. *Anesthesiology* 1989;71(5):635-9.

16. Klees TM, Sheffels P, Thummel KE, Kharasch ED. Pharmacogenetic determinants of human liver microsomal alfentanil metabolism and the role of cytochrome P450 3A5. *Anesthesiology* 2005;102(3):550-6.
17. Chauvin M, Bonnet F, Montembault C, Levron JC, Viars P. The influence of hepatic plasma flow on alfentanil plasma concentration plateaus achieved with an infusion model in humans: measurement of alfentanil hepatic extraction coefficient. *Anesthesia and analgesia* 1986;65(10):999-1003.
18. Bartkowski RR, McDonnell TE. Prolonged alfentanil effect following erythromycin administration. *Anesthesiology* 1990;73(3):566-8.
19. Bartkowski RR, Goldberg ME, Larijani GE, Boerner T. Inhibition of alfentanil metabolism by erythromycin. *Clinical pharmacology and therapeutics* 1989;46(1):99-102.
20. Billard V CJ, Servin F, Viviani X. Anesthésie intraveineuse à objectif de concentration. *Ann Fr Anesth Reanim* 1997;16:250-73.
21. Kruger-Thiemer E. Continuous intravenous infusion and multicompartiment accumulation. *European journal of pharmacology* 1968;4(3):317-24.
22. Schwilden H. A general method for calculating the dosage scheme in linear pharmacokinetics. *European journal of clinical pharmacology* 1981;20(5):379-86.
23. Shafer SL, Siegel LC, Cooke JE, Scott JC. Testing computer-controlled infusion pumps by simulation. *Anesthesiology* 1988;68(2):261-6.
24. Bailey JM, Schwieger IM, Hug CC, Jr. Evaluation of sufentanil anesthesia obtained by a computer-controlled infusion for cardiac surgery. *Anesthesia and analgesia* 1993;76(2):247-52.
25. Vuyk J, Engbers FH, Burm AG, Vletter AA, Bovill JG. Performance of computer-controlled infusion of propofol: an evaluation of five pharmacokinetic parameter sets. *Anesthesia and analgesia* 1995;81(6):1275-82.
26. Glen JB. The development of 'Diprifusor': a TCI system for propofol. *Anaesthesia* 1998;53 Suppl 1:13-21.
27. Schnider TW MC, Stanski DR. The effect compartment concept in pharmacodynamic modelling. *Anaesth Pharmacol Rev* 1994;2:204-13.
28. Varvel JR, Donoho DL, Shafer SL. Measuring the predictive performance of computer-controlled infusion pumps. *Journal of pharmacokinetics and biopharmaceutics* 1992;20(1):63-94.
29. Shafer SL, Varvel JR. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and rational opioid selection. *Anesthesiology* 1991;74(1):53-63.
30. Bailey. Pharmacodynamics as a research tool. *J Clin Anesth* 1996;8:48S-52S.
31. Jacobs JR. Infusion rate control algorithms for pharmacokinetic model-driven drug infusion devices. *International anesthesiology clinics* 1995;33(3):65-82.
32. Struys MM, De Smet T, Depoorter B, et al. Comparison of plasma compartment versus two methods for effect compartment--controlled target-controlled infusion for propofol. *Anesthesiology* 2000;92(2):399-406.
33. Gepts E, Shafer SL, Camu F, et al. Linearity of pharmacokinetics and model estimation of sufentanil. *Anesthesiology* 1995;83(6):1194-204.
34. Minto CF, Schnider TW, Egan TD, et al. Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. I. Model development. *Anesthesiology* 1997;86(1):10-23.
35. Scott JC, Ponganis KV, Stanski DR. EEG quantitation of narcotic effect: the comparative pharmacodynamics of fentanyl and alfentanil. *Anesthesiology* 1985;62(3):234-41.

36. Philip BK, Scuderi PE, Chung F, et al. Remifentanil compared with alfentanil for ambulatory surgery using total intravenous anesthesia. The Remifentanil/Alfentanil Outpatient TIVA Group. *Anesthesia and analgesia* 1997;84(3):515-21.
37. Guy J, Hindman BJ, Baker KZ, et al. Comparison of remifentanil and fentanyl in patients undergoing craniotomy for supratentorial space-occupying lesions. *Anesthesiology* 1997;86(3):514-24.
38. Yarmush J, D'Angelo R, Kirkhart B, et al. A comparison of remifentanil and morphine sulfate for acute postoperative analgesia after total intravenous anesthesia with remifentanil and propofol. *Anesthesiology* 1997;87(2):235-43.
39. Chauvin M LC, Scherpereel P, Cheli-Muller L, Hédouin M. Control of immediate postoperative pain in patients who received remifentanil during balanced anaesthesia for severely painful surgery. *Communication à l'ESA* 1998.
40. Servin FS, Billard V. Remifentanil and other opioids. *Handbook of experimental pharmacology* 2008(182):283-311.
41. Scott JC, Stanski DR. Decreased fentanyl and alfentanil dose requirements with age. A simultaneous pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 1987;240(1):159-66.
42. Hudson RJ, Thomson IR, Burgess PM, Rosenbloom M. Alfentanil pharmacokinetics in patients undergoing abdominal aortic surgery. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthésie* 1991;38(1):61-7.
43. Raemer DB, Buschman A, Varvel JR, et al. The prospective use of population pharmacokinetics in a computer-driven infusion system for alfentanil. *Anesthesiology* 1990;73(1):66-72.
44. Schraag S, Mohl U, Hirsch M, Stolberg E, Georgieff M. Recovery from opioid anesthesia: the clinical implication of context-sensitive half-times. *Anesthesia and analgesia* 1998;86(1):184-90.
45. Egan TD, Minto CF, Hermann DJ, Barr J, Muir KT, Shafer SL. Remifentanil versus alfentanil: comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology* 1996;84(4):821-33.
46. Ausems ME, Stanski DR, Hug CC. An evaluation of the accuracy of pharmacokinetic data for the computer assisted infusion of alfentanil. *British journal of anaesthesia* 1985;57(12):1217-25.
47. Bovill JG, Sebel PS, Blackburn CL, Heykants J. The pharmacokinetics of alfentanil (R39209): a new opioid analgesic. *Anesthesiology* 1982;57(6):439-43.
48. Kharasch ED, Russell M, Garton K, Lentz G, Bowdle TA, Cox K. Assessment of cytochrome P450 3A4 activity during the menstrual cycle using alfentanil as a noninvasive probe. *Anesthesiology* 1997;87(1):26-35.
49. Kharasch ED, Russell M, Mautz D, et al. The role of cytochrome P450 3A4 in alfentanil clearance. Implications for interindividual variability in disposition and perioperative drug interactions. *Anesthesiology* 1997;87(1):36-50.
50. Vuyk J, Lim T, Engbers FH, Burm AG, Vletter AA, Bovill JG. The pharmacodynamic interaction of propofol and alfentanil during lower abdominal surgery in women. *Anesthesiology* 1995;83(1):8-22.
51. Ausems ME, Vuyk J, Hug CC, Jr., Stanski DR. Comparison of a computer-assisted infusion versus intermittent bolus administration of alfentanil as a supplement to nitrous oxide for lower abdominal surgery. *Anesthesiology* 1988;68(6):851-61.
52. Lemmens HJ, Bovill JG, Hennis PJ, Gladines MP, Burm AG. Alcohol consumption alters the pharmacodynamics of alfentanil. *Anesthesiology* 1989;71(5):669-74.

53. Jenstrup M, Fruergard K, Nielsen J, Moller AM, Wiberg-Jorgensen F. Alfentanil infusion in total intravenous anaesthesia (TIVA). Population pharmacokinetics fails to predict plasma concentration of alfentanil. *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 1992;36(8):846-7.
54. Schuttler J, Stoeckel H. [Clinical pharmacokinetics of alfentanil (author's transl)]. *Der Anaesthesist* 1982;31(1):10-4.
55. Schuttler J, Kloos S, Schwilden H, Stoeckel H. Total intravenous anaesthesia with propofol and alfentanil by computer-assisted infusion. *Anaesthesia* 1988;43 Suppl:2-7.
56. Billard V. Target controlled infusion of opioid in clinical practice. *Le Praticien en Anesthésie Réanimation* 2009;13:34-40.

ANNEXES

Annexe 1 : Classification ASA

- Classe I : Patient en bonne santé.
- Classe II : Patient présentant une atteinte modérée d'une grande fonction.
- Classe III : Patient présentant une atteinte sévère d'une grande fonction mais qui n'entraîne pas d'incapacité.
- Classe IV : Patient présentant une atteinte d'une grande fonction invalidante et qui met en jeu le pronostic vital.
- Classe V : Patient « moribond » dont l'espérance de vie est inférieure à 24 heures avec ou sans intervention chirurgicale.

Annexe 2 : Formulaire de consentement.

Annexe 3 : Notice d'information.

Annexe 4 : Cahier de recueil.

Formulaire de consentement

Les variations d'activité du cytochrome P450A4 influencent-elles les besoins en alfentanil et le délai de réveil lorsque l'anesthésie est réalisée avec un objectif de concentration ?

Je soussigné M., Mme, Mlle (I) :

Demeurant à :

Numéro de téléphone : | | | | | | | | | | | | | | | |

Accepte de participer à l'étude que m'a proposée le Professeur, Docteur (I)
....., Praticien Hospitalier dans le service d'Anesthésiologie du
C.H.U. de Limoges.

Il m'a été précisé que je suis libre d'accepter ou de refuser de participer à cette recherche sans que cela modifie ma prise en charge.

Afin d'éclairer ma décision, j'ai reçu et j'ai bien compris la notice écrite d'information, ainsi que les explications délivrées par le médecin sur :

* le déroulement de l'étude, et notamment l'utilisation d'un ordinateur pour aider la réalisation de mon anesthésie, des prélèvements de sang réguliers et la conservation de mon ADN.

* les bénéfices que je peux en retirer :

⇒ Une meilleure surveillance de la profondeur d'anesthésie par enregistrement de l'activité électrique cérébrale,

⇒ Une administration plus rationnelle de l'anesthésie grâce à un ordinateur.

* Les risques théorique dus à la technique d'anesthésie et des différences physiologiques entre individus tels que :

⇒ Un délai de réveil plus long

Ces risques étant connus et faisant l'objet d'une surveillance particulière ainsi que d'un traitement adapté au cours de cette étude ainsi qu'il est fait habituellement.

Mon consentement ne décharge en rien les organisateurs de cet essai de leurs responsabilités, je conserve tous mes droits garantis par la loi.

Je pourrai à tout moment avant l'intervention, si je le désire, interrompre ma participation, en le signalant au médecin chargé de cette étude, sans encourir la moindre responsabilité et sans aucun préjudice pour la qualité des soins qui me sont prodigués.

Pour tout complément d'information ou pour signaler la survenue d'un événement, éventuellement indésirable, je peux contacter Madame le Professeur NATHAN-DENIZOT, dans le service d'Anesthésiologie au 05.55.05.63.00.

Conformément à la loi, cette étude a reçu un avis favorable de la part du Comité Consultatif de Protection des Personnes se prêtant à la Recherche Biomédicale (CCPPRB) du Limousin en date du 18/07/2002.

J'accepte que les données collectées au cours de cette étude puissent faire l'objet d'un traitement informatisé par l'organisateur de la recherche (le C.H.U. de Limoges). Les données qui me concernent resteront strictement confidentielles.

Je n'autorise leur consultation que par :

- * des personnes qui collaborent à la recherche, ou qui sont mandatées par l'organisateur,
- * éventuellement, par un représentant des autorités de santé.

Toutes ces personnes sont soumises au secret professionnel.

J'ai bien noté que je dispose d'un droit d'accès et de rectification, aux données me concernant, prévu par la loi « informatique et liberté » (article 40), et que celui-ci s'exerce à tout moment auprès du médecin de mon choix.

Fait à _____

L'investigateur :

Le patient :

Le |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

Le |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

Docteur, Professeur (1)

Nom :

Nom :

Prénom :

Prénom :

Signature obligatoire :

Signature obligatoire :

(1) = Rayer la mention inutile

Notice d'information

Les variations d'activité du cytochrome P4503A4 influencent-elles les besoins en alfentanil et le délai de réveil lorsque l'anesthésie est réalisée avec un objectif de concentration ?

Madame, Monsieur,

Vous allez être opéré(e) sous anesthésie générale. Nous vous proposons de réaliser l'analgésie (suppression de la douleur) lors de votre anesthésie avec un médicament couramment utilisé en anesthésie : le Rapifen® (alfentanil) avec l'aide d'un ordinateur qui permettra de maintenir ou d'adapter le plus justement possible la concentration de médicament dans votre sang. Cette technique permet aussi d'éviter l'accumulation de médicament et permet un réveil plus rapide que les techniques habituelles ne s'aidant pas d'un ordinateur. Cependant, l'élimination du Rapifen® dépend en partie de son métabolisme (dégradation) lié à l'activité d'une substance (le cytochrome P4503A4) présente dans le foie. Chez certains patients, son activité peut être réduite, une accumulation de Rapifen®, et donc un retard de réveil pourraient alors être craint si d'autres facteurs n'intervenaient pas.

L'étude à laquelle nous vous proposons de participer a pour but d'analyser le délai de votre réveil, après administration continue avec un ordinateur de Rapifen®, en fonction de l'activité de ce cytochrome P4503A4.

Si vous acceptez d'y participer, vous recevrez **avant le début** de votre anesthésie une petite dose d'un anxiolytique couramment utilisé en anesthésie, l'Hypnovel®. Votre anesthésie sera réalisée avec du Rapifen® maintenu à une concentration constante à l'aide d'un ordinateur. **La profondeur de l'anesthésie sera évaluée grâce à un enregistrement de l'activité électrique de votre cerveau ce qui garantit une profondeur d'anesthésie adaptée.** Des prélèvements de sang réguliers seront effectués grâce à un cathéter différent de celui qui permettra de vous endormir. **Le volume total de ces prélèvements atteint 55 ml environ, soit 11 prises de sang de 5ml en 24h prélevé sans piqûre supplémentaire dans le cathéter.** Ces prélèvements permettront de mesurer la concentration de médicaments dans votre sang et d'analyser ultérieurement **par une étude complémentaire les gènes** impliqués dans l'élimination du Rapifen®. **Les prélèvements de cette étude complémentaire seront détruits en l'absence d'analyse.**

Cette étude a reçu un avis favorable du Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale Du Limousin en sa séance du 18/07/2002.

Le CHU Dupuytren de Limoges est le promoteur de cette étude et a souscrit une assurance spécifique garantissant sa responsabilité civile.

Entre le moment où vous donnez votre accord et le jour J, vous pouvez refuser de participer à cette étude et cesser votre participation, sans que la qualité des soins qui vous sont prodigués ait à en souffrir.

CAHIER DE RECUEIL

Variation d'activité du cytochrome P4503A4

Besoins en alfentanil et délai de réveil

2ème partie

Etiquette patient

Date :

Réf. Patient :

Critères d'inclusion

- classe ASA 1 ou 2
- chirurgie périphérique
- durée prévue < 4 h
- consentement signé

Critères d'exclusion

- insuffisance hépatique – cardiaque
- allergie alfentanil/midazolam
- faible capital veineux
- antécédents psychiatriques
- ambulatoire
- femme enceinte
- espérance de vie < 3 mois

Données préopératoires

Age :

Poids :

Taille :

Origine ethnique

Caucasien

Asiatique

Afrique noire

Autre (préciser)

Antécédents médicaux

.....
.....
.....
.....

Antécédents chirurgicaux

.....
.....
.....
.....

Traitements

.....
.....
.....
.....
.....
.....

Biologie (réalisée per-protocole) :

Créatininémie ($\mu\text{mol/l}$) :

Albuminémie (g/l) :

Prise alimentaire dans les 24 h :

- Caféine
- Alcool
- Jus de pamplemousse
- Mandarine

Données per-opératoires

Prémédication / sonde biologique : midazolam (M) 1mg IV, 30min avant induction

Heure injection =

Valeur T₀ PAS/D/M = valeur PAS + 20 % = PAS - 20 % =

Valeur T₀ FC = valeur FC + 20 % = FC - 20 % =

BIS initial =

Chrono T0 = heure réelle début alfentanil cible à 150 ng/ml =

↓
attendre 5 min équilibre concentrations cérébrales

↓
induction, heure réelle =

↓
incision, heure réelle =

↓
cible alfentanil ramenée à 100 ng/ml (après l'incision), heure réelle =

Prélèvements :

Prélèvement + 10 min heure théorique = heure réelle =

Prélèvement + 1h heure théorique (T1h) = heure réelle =

Prélèvement + 6h heure théorique (T6h) = heure réelle =

Adaptation thérapeutique n° 1 :

prélèvement alfentanil T_1 heure réelle :
valeur PAS/D/M :
valeur fc :
valeur BIS :
cible finale :

Adaptation thérapeutique n° 2 :

prélèvement alfentanil T_{1bis} heure réelle :
valeur PAS/D/M :
valeur fc :
valeur BIS :
cible finale :

Adaptation thérapeutique n° 3 :

prélèvement alfentanil T_{1ter} heure réelle :
valeur PAS/D/M :
valeur fc :
valeur BIS :
cible finale :

Adaptation thérapeutique n° 4 :

prélèvement alfentanil T_{1quat} heure réelle :
valeur PAS/D/M :
valeur fc :
valeur BIS :
cible finale :

Adaptation thérapeutique n° 5 :

prélèvement alfentanil T_{1quint} heure réelle :
valeur PAS/D/M :
valeur fc :
valeur BIS :
cible finale :

Heure arrêt alfentanil et desflurane :
 Valeur de Pet CO2 à l'arrêt de l'alfentanil =
 Prélèvement alfentanil T₂ (arrêt alfentanil), heure réelle =
 Prélèvement alfentanil Toy (ouverture des yeux), heure réelle :
 Prélèvement alfentanil T3 (arrêt + 3 h) heure prévue : heure réelle :

Volume et nature des apports liquidiens

.....

Durée totale anesthésie :

Type chirurgie :

Garrot Oui Non Si oui, durée :

Problèmes techniques rencontrés Oui Non

.....

Stabilité hémodynamique : Oui Non

Utilisation de drogues vaso-actives : Oui Non

Si oui, nature et dose :

Valeur maximale de PAS : fc : BIS : C° alf :

Valeur minimale de PAS : fc : BIS : C° alf :

Mouvement du patient : Oui Non

Dose propofol :

Curares (nature et dose totale) :

Antagonisme des curares : Oui Non

Heure de reprise de la ventilation spontanée :

Heure d'ouverture des yeux à la demande :

Heure d'ouverture spontanée des yeux :

Heure extubation :

Heure réponse verbale "quel âge avez-vous ?" :

Heure apparition douleur :

Heure 1^{ère} dose morphine :

Dose totale morphine : PCA postop : Oui Non

Autres techniques d'analgésie : ALR : Oui Non

Perfalgan dose : heure: si oui, type, médicaments, dose et heure :

Profénid dose : heure :

Acupan dose : heure :

Autres médicaments (nature, dose et heure) :

Droleptan dose : heure :

Zophren dose : heure :

Célestène dose : heure :

Remarques éventuelles : ATB : dose : heure :

SOMMAIRE

INTRODUCTION

GENERALITES

1. AG, historique, techniques
2. Alfentanil : historique, pharmacocinétique, pharmacodynamique, utilisation courante
3. AIVOC
4. Morphiniques et AIVOC

MATERIEL ET METHODE

1. Rationnel de l'étude
2. Description de l'étude
3. Méthode de dosage de l'alfentanil et du noralfentanil
4. Analyse des données

RESULTATS

1. Données générales
2. Cadre d'application du nouveau modèle
3. Performances du nouveau modèle
4. Evaluation de la sécurité d'utilisation

DISCUSSION

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

ANNEXES

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 344

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

WACHMAN Alejandra

ALFENTANIL ADMINISTRE EN AIVOC : EVALUATION D'UN NOUVEAU MODELE

Limoges, le 12 octobre 2009.

RESUME :

Objectif : Evaluer les performances d'un nouveau modèle mathématique pour administrer l'alfentanil en AIVOC, et la sécurité d'une utilisation clinique à large échelle.

Méthode : Il s'agit d'une étude multicentrique descriptive, avec bénéfice individuel direct, réalisée après accord du CCPPRB du Limousin. La performance du modèle était évaluée en considérant les erreurs de prédiction PE, le biais et l'imprécision. Les modalités d'administration, le retentissement hémodynamique, le délai de réveil et d'apparition de la douleur étaient comparés avec l'étude initiale. Les concentrations d'alfentanil après arrêt de la perfusion et leurs possibles conséquences cliniques ont été analysées.

Résultats : 31 patients ont été inclus (poids moyen 76,18 kg, 68% de femmes) L'erreur de prédiction moyenne est de 40 ± 67 %. Le biais et l'imprécision sont respectivement de 23 % et 32 %. Dans notre étude, la durée d'anesthésie est plus courte et la dose d'alfentanil administrée n'est pas différente de celle de l'étude initiale. Il n'y a pas plus d'instabilité hémodynamique ou de drogues vasoactives utilisées. Aucune différence significative n'est observée concernant le délai de réveil, le délai d'apparition de la douleur, le délai de première dose de morphine. Seul un patient a présenté un rebond de concentration d'alfentanil contre cinq dans l'étude initiale sans qu'aucun signe clinique n'ait été constaté.

Conclusion : Le nouveau modèle présente des performances acceptables selon les données de la littérature et nettement meilleures que celles du modèle de Scott évalué prospectivement dans une grande série de patients. Il présente également une sécurité d'utilisation satisfaisante.

DISCIPLINE-SPECIALITE DOCTORALE : Anesthésie-Réanimation.

MOTS-CLES : alfentanil, AIVOC, modèle mathématique.

UNIVERSITE DE LIMOGES-FACULTE DE MEDECINE
2, rue du Docteur Marcland 87025 LIMOGES
